

Bases épistémologiques de la recherche sur les psychoses

Quelle solution pour le choc des paradigmes ?

Foucher Jack René^{*,1,2}, Clauss Julie Marie Estelle^{3,4}, Obrecht Alexandre^{2,3}, de Billy Clément^{1,2}, Mainberger Olivier^{1,2}, Schorr Benoit^{3,5}, Berna Fabrice^{3,5}, Bonah Christian⁴

1. ICube – CNRS UMR 7357, FMTS, Université de Strasbourg, France.
2. CEMNIS – Centre de neuroModulation Non-Invasive de Strasbourg, Hôpital universitaire de Strasbourg, France.
3. Pôle de Psychiatrie, Santé Mentale et Addictologie, Hôpital universitaire de Strasbourg, France.
4. SAGE – CNRS UMR 7363, FMTS, Université de Strasbourg.
5. Physiopathologie et Psychopathologie Cognitive de la Schizophrénie – INSERM 1114, FMTS, Université

Summary:

Objective: At the turn of the century, the decline of the DSM-value in psychosis research not only casted doubt about the disorder concept, but also to the one of **phenotype**, paving the way to new proposals. What are the paradigmatic frameworks of its proposed alternatives such as the **dimensions** of the DSM-5 research section, the **constructs** of the NIMH's RDoCs (Domain Research Criteria), the **biotypes** of the NIH, the **endophenotypes** of the geneticists or even the mix of phenotypes and biotypes?

Methodology: Strength and weakness of each alternative are discussed from the perspective of philosophy of knowledge and illustrated.

Results: ICD and DSM still valuable for evidence-based medical practice but do not define valid scientific entities, i.e. diseases funded on biology. There is room for further research in the classical **naturalist** framework. It assumes the existence of naturally founded phenotypes, validated by the finding of their single causes, translating into a biomarker and efficient treatment. At the opposite, dimensions and constructs are defined at the phenotypic level. Questioning their biological foundations rely on the **normativist** framework of social sciences, i.e. dimensions and constructs are assumed to be supported by multiple non-interacting causes of small effects which merely add to one another. Although they are a good way to summarize the variance in a population their translation into efficient treatment remains questionable. Biotypes are clusters of biological measures which admit single causes defined at a more fundamental level and which could ultimately be converted in a biomarker. Endophenotypes are instantiations of biotypes based on genetic biomarkers. Last mix of clinical and biological definitions could be an option as illustrated in other field of medicine. An **adversarial collaborative** study could confront these different models on the same biological measure and help to disentangle this issue.

Mots-clefs : Troubles psychotiques, épistémologie, phénotypes, dimensions, constructions, biotypes, RDoCs, CIM, DSM, cadre naturaliste, cadre normativiste.

* **Pour toutes correspondances :** Foucher, Jack René. CEMNIS (UF 4768) - Centre de neuromodulation Non Invasive de Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, BP 426, 67 091 Strasbourg cedex. Mail : jack.foucher@icube.unistra.fr / jack.foucher@chru-strasbourg.fr. Tel: +33 3 88 11 69 21.

Résumé

Au tournant du siècle, la valeur DSM s'est effondrée outre-Atlantique entraînant dans sa chute la notion médicale classique de **phénotype** même pour la recherche fondamentale sur les psychoses. Sur leurs ruines ont émergées de nouveaux concepts : les **dimensions** prônées par l'association des psychiatres américains dans la partie recherche du DSM-5, les **constructions** mises en avant par le NIMH avec ses RDoCs (*Research Domain Criteria*), les **biotypes** du NIH, les **endophénotypes** des généticiens ou les propositions mixtes mêlant phénotype et biotype. Si les concepts traditionnels s'inscrivent dans le cadre paradigmatique **naturaliste** des sciences de la vie, la plupart des nouveaux sont issus du cadre **normativiste** des sciences humaines. Cela n'est pas sans conséquences en termes applicatifs : l'hypothèse mono-factorielle du premier lui confère une efficacité supérieure. Plutôt que de faire un nouveau choix d'autorité, comme l'avait été le DSM, comment laisser la nature nous guider ?

Mots-clefs : Troubles psychotiques, épistémologie, phénotypes, dimensions, constructions, biotypes, RDoCs, CIM, DSM, cadre naturaliste, cadre normativiste

I. Introduction

Le début de ce siècle a vu renaître l'idée de fonder une clinique basée sur la biologie. Cela s'est traduit outre-Atlantique par la remise en question de la « valeur » DSM et un foisonnement de nouvelles idées face auxquelles la psychiatrie française semble bien atone et peu encline à remettre à plat ce paradigme. Il faut dire que notre formation nous a peu préparés à ces nouveaux concepts qui se posent en successeurs potentiels. Les **dimensions**, proposées par le DSM-5 comme candidates à sa propre succession ne nous sont pas familières. En face, le NIMH (*National Institute of Mental Health*), propose des concepts encore plus étranges : des **constructions** (*constructs*) spécifiées par les RDoCs (*Research Domain Criteria*). Plus récemment le NIH (*National Institutes of Health*), structure de rattachement du NIMH, met en avant le concept de **biotype** avec l'initiative BRAIN (*Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies*). Ce n'est pas un parfait inconnu puisque nous avons déjà entendu parler d'un sous-type de biotype : les **endophénotypes**. Enfin, hors de ces courants dominants, d'autres propositions ont été avancées : les approches symptomatiques transnosographiques et le retour à l'approche phénotypique, c'est-à-dire reposant sur une sémiologie clinique.

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'introduction à ces cadres conceptuels qui structurent pourtant la recherche outre-Atlantique sur les troubles psychotiques. Cet article propose de reprendre les raisons de cette désaffection soudaine pour le DSM - qui n'ont rien à voir avec celles qui animent nos débats franco-français à la sortie de chaque nouvelle édition - et d'expliquer les alternatives qui sont

proposées en tentant de leur apporter quelques illustrations. La toile de fond ne sera cependant pas historique, mais épistémologique. Nous commencerons par nous interroger sur la valeur d'une connaissance dans le domaine de la médecine. Nous verrons que celle-ci n'est pas la même selon que la perspective est fondamentale ou appliquée. Puis dans une perspective fondamentale, nous rappellerons les a priori qui sous-tendent les différentes approches proposées dans la littérature en les réinscrivant dans les deux grands cadres paradigmatiques sur lesquels la psychiatrie est à cheval : le cadre naturaliste de la médecine classique et le cadre normativiste des sciences humaines.

II. Petit rappel d'épistémologie médicale

II.1. Différence entre médecine fondamentale et médecine appliquée

Avant tout, il faut distinguer deux types de recherches médicales : la première s'inscrit dans les sciences naturelles (*natural science based*), ce que nous appellerons la **médecine fondamentale**, la seconde s'inscrit dans les sciences appliquées, c'est celle de la **médecine appliquée** ou technicienne, une terminologie dont la connotation péjorative lui a valu d'être renommée **médecine fondée sur les faits** (*evidence-based medicine*).

Ces deux types de recherche ne se distinguent pas tant par leurs méthodes, largement partagées, que par leurs objectifs ¹. D'un côté, la médecine fondamentale, poursuit un objectif scientifique, c'est-à-dire qu'elle vise une description univoque, universelle, réfutable, reproductible et la plus simple possible des pathologies humaines, fondée sur le **principe de causalité**. Elle démontre une **efficacité**.

De l'autre côté, la médecine appliquée vise à résoudre des problèmes pratiques : élaborer un test diagnostique ou mettre au point un traitement par exemple. Elle est guidée par le pragmatisme et se fonde donc sur un autre principe, celui de l'**efficience**. Sans être équivalentes, causalité et efficience sont liées. Ainsi, dans la majorité des disciplines médicales, la médecine appliquée tire sa principale source d'inspiration des connaissances sur les causes issues de la médecine fondamentale. Le passage du fondamentale à l'appliqué porte le nom de **recherche translationnelle**, habituellement considérée comme la base des succès de la médecine moderne. En psychiatrie, l'absence de découverte fondamentale, le manque de compréhension des mécanismes physiopathologiques, nous prive de cette source d'inspiration, limitant l'innovation à la sérendipité : découverte des antidépresseurs, des neuroleptiques etc. Une limite majeure puisqu'il a juste été possible de copier l'existant sans renouvellement des cibles thérapeutiques. Cela nous a condamné à la litanie des *Me-Too Drugs*, et explique les échecs de toutes les tentatives de changement de cible, que ce soit dans le domaine des psychoses (antagoniste du récepteur métabotropique du glutamate 2/3 de Lilly et du transporteur de la glutamine de Roche) ou dans le domaine des dépressions (inhibition des glucocorticoïdes).

II.2. Le paradigme de la médecine fondamentale

Les sciences médicales classiques s'inscrivent, comme toute science, dans un cadre paradigmatique contraignant et le plus souvent implicite ². C'est-à-dire que les chercheurs de ce domaine adoptent un ensemble de valeurs, de normes méthodologiques, de positions philosophiques et théoriques communes qu'aucun article ne mentionne jamais car faisant l'objet d'un large consensus.

L'une de ces positions philosophiques, largement partagée dans les sciences de la vie, est le **cadre réaliste**. Celui-ci suppose l'existence d'**objets naturels**, c'est-à-dire l'existence dans le monde réel des objets que la science cherche à identifier et à décrire. Cela aboutit à des représentations ou des modèles de ces objets, que la science tente de rendre de plus en plus proches de la réalité, autrement dit de plus en plus **validés**. Cela passe par un lent processus d'optimisation de modèles déterministes, c'est-à-dire fondés sur le principe de

causalité, modèles qui visent à devenir de plus en plus fins, simples et universels et dont la validation passe par l'adéquation de leurs prédictions avec la réalité lors des phases d'observation et d'expérimentation ³.

La seconde position philosophique est le **cadre réductionniste** selon lequel les différents niveaux de description de la nature s'organisent en strates hiérarchiques, de la physique des particules au comportement en passant par la chimie, la biochimie, la génétique, la protéine, la cellule, les circuits, les systèmes etc. La hiérarchie est causale, puisqu'on suppose que ce sont les propriétés des strates inférieures qui déterminent celles des strates supérieures ². Mais il existe encore à ce jour des sauts explicatifs dans la chaîne de causalité entre différents niveaux hiérarchiques encadrant certains champs scientifiques. Ainsi d'un côté, le passage de la chimie à la biochimie sépare les sciences physiques des sciences du vivant. C'est l'occasion pour ces dernières de se départir de certaines questions embarrassantes que soulève la physique quantique quant à l'universalité du principe de causalité ou les interprétations antiréalistes ². De l'autre côté, le passage du cerveau à l'esprit marque la séparation entre ces mêmes sciences du vivant et les sciences humaines et sociales. Or si la médecine moderne (post 1850) s'inscrit essentiellement dans le champ des sciences du vivant, la psychiatrie a une place à part puisqu'elle se trouve à la frontière avec les sciences humaines et sociales. Naturaliser les sciences humaines passe par l'acceptation du cadre réductionniste d'une identité cerveau-esprit. Un cadre auquel tout le monde n'adhère pas, tant la béance de ce saut explicatif laisse place à toutes les libertés. Cela va du rejet de la thèse de l'identité, comme l'hypothèse d'une psychiatrie pure de Kurt Schneider ⁴ ou l'acceptation d'une causalité mentale (*mental causation*), c'est-à-dire d'une inversion du sens de la causalité avec un effet de l'esprit sur la matière ⁵.

Les **objets naturels** que tente de décrire la médecine fondamentale sont les **maladies**. L'acceptation du cadre réaliste suppose donc qu'il existe, dans la nature, des objets tels que la maladie de Huntington ou la maladie de Parkinson ³. Cependant, la représentation ou le modèle que nous avons de ces objets n'est pas défini au niveau de leurs manifestations cliniques, celles-ci correspondent à ce qu'on appelle un **phénotype**. Le modèle d'une maladie est défini par une cause biologique : on

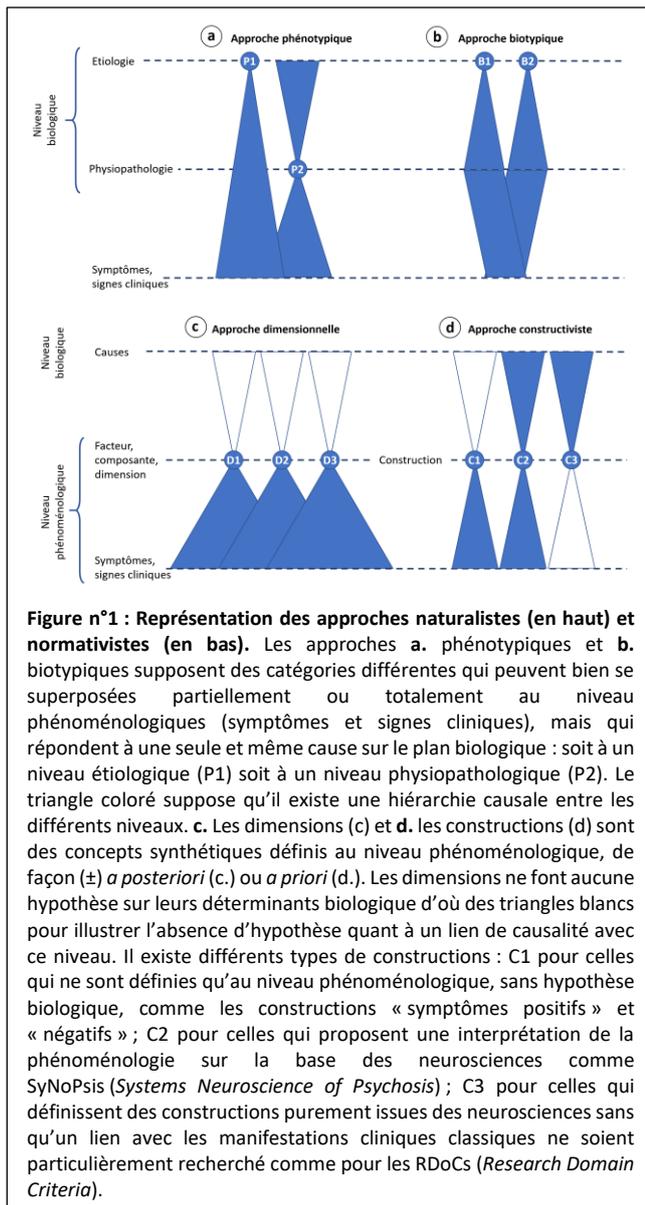
retrouve notre cadre du réductionnisme hiérarchique (cf. figure 1a). Ainsi, le modèle d'une maladie est spécifié soit au niveau de sa cause première, c'est-à-dire au niveau de son étiologie (P1), soit au niveau de sa cause intermédiaire, c'est-à-dire au niveau de sa physiopathologie (P2). Pour reprendre nos exemples : la maladie de Huntington est définie par son étiologie (la présence d'une amplification de triplets CAG dans le gène de la huntingtine) alors que la maladie de Parkinson est définie par ses mécanismes physiopathologiques (la désafférentation dopaminergique du striatum quelle qu'en soit l'étiologie)³. Cette désafférentation est la voie finale commune à tout un ensemble de causes premières (toxique, génétique, pugilistique...). Le niveau étiologique définit des maladies certes plus spécifiques, mais aussi plus rares, alors qu'une définition physiologique définit des maladies un peu moins spécifiques mais plus fréquentes. C'est un niveau plus synthétique lorsque toutes les manifestations ou presque découlent du dysfonctionnement d'un même goulet d'étranglement physiologique, d'une même **voie finale commune**. La tendance à valoriser les définitions étiologiques vient de leur potentiel en termes applicatifs : seule l'éviction de la cause première permet d'envisager un traitement curatif : c'est l'objectif ultime du concept appliqué de **médecine de précision**. À l'inverse, la correction d'un dysfonctionnement physiopathologique ne permet qu'un traitement symptomatique.

Une maladie est donc un modèle de **dysfonction pathologique** et sa validation passe par la mise en évidence de sa cause. Une première étape de ce processus de validation passe par la corrélation entre la cause et son phénotype. Cela pourra se traduire par un **biomarqueur** en médecine appliquée. La seconde étape passe par la preuve expérimentale en manipulant le facteur causal : soit par la reproduction du phénotype en induisant la cause (chez l'animal), soit par la guérison des symptômes après éviction de la cause (idéalement chez l'homme). La version applicative de la seconde expérience est la mise au point d'un traitement. Cependant, pour qu'une telle démarche soit couronnée de succès, il faut disposer dès le départ du phénotype approprié, autrement dit n'avoir sélectionné que les patients dont les manifestations cliniques sont potentiellement attribuables à une seule et même cause. Dans le cas contraire la stratégie est vouée à l'échec.

Une caractéristique importante de la nosographie classique est sa nature **catégorielle**, qui va de pair avec son effectivité. C'est parce qu'elle peut se réduire à une seule cause (ou à un nombre très limité de causes) qu'une maladie est une catégorie et, de façon plus générale, que le modèle naturaliste est catégoriel. Et c'est aussi parce qu'il n'existe qu'une cause (ou un très petit nombre de causes qui interagissent) que les découvertes de la médecine fondamentale classique peuvent se traduire en thérapeutiques efficaces en médecine appliquée : il n'y a qu'un facteur à corriger.

II.3. La psychiatrie a réussi le tournant de la médecine appliquée mais raté celui de la médecine fondamentale.

Très naturalisée à sa naissance, la psychiatrie s'est **humanisée** avec l'essor de la psychanalyse. Cette histoire lui donne une place particulière, à cheval entre sciences naturelles et sciences humaines. Or comme nous allons le voir, les deux ne partagent pas le même cadre paradigmatique. Au début des années 80, plutôt que de trancher, la psychiatrie a choisi la neutralité et adopté une phénoménologie pragmatique pour ses classifications internationales, concrétisée par un **nominalisme** dit **athéorique**. **Nominalisme** car les entités définies n'avaient pas à correspondre et pas même à s'approcher de réalités naturelles, c'est-à-dire pouvant répondre à une cause biologique. Aucun effort n'a été fait pour s'en assurer. Il s'agissait juste d'établir un ensemble de définitions phénoménologiques consensuelles dont seule la fiabilité a été optimisée, autrement dit, leur reproductibilité inter-évaluateurs. C'est pour cela que la CIM et le DSM n'ont pas la prétention de définir des maladies, mais définissent des **troubles**. **Athéorique** signifie le rejet de tout fondement théorique à la classification. Bien que cette posture soit déjà en soit une forme de théorie, non scientifique cette fois car non réfutable, le terme d'athéorisme est consacré par l'usage qu'en font les auteurs de la CIM et du DSM. Ils adoptèrent cette posture suite à l'influence décisive de Carl Hempel, lors des conférences préparatoires de 1959⁶. Depuis, la psychiatrie a épousé les thèses de l'empirisme logique qui dominaient alors la philosophie des sciences. Ce courant de pensée suppose que la science se fonde avant tout sur des observations énoncées dans un vocabulaire précis et dénuées de toute empreinte théorique *a priori*, les théories ne devant être générées qu'*a posteriori*⁷. Cela a été



l'occasion d'un effort de précision sur le vocabulaire, allant jusqu'à proposer des définitions opérationnalisées. La neutralité théorique est en revanche plus discutable quand on voit à quel point la définition de la schizophrénie s'est inspirée de la psychiatrie pure de Kurt Schneider dont les fondations sont pourtant loin d'être athéoriques⁴. Un tel exemple pourrait illustrer le **mythe du donné**, c'est-à-dire l'impossibilité de réaliser des observations hors de tout cadre théorique a priori². Pourtant, érigée en véritable règle, cette tradition d'athéorisme se perpétue jusqu'à nos jours et structure les CIM-8 à 11 et les DSM-III à 5. C'est pour cela que nous ne sommes pas près de voir ressurgir une distinction dans la clinique psychiatrique à laquelle pourtant nombre de psychiatres seraient prêts à reconnaître une réalité : la différence entre troubles de l'humeur d'origine **endogène** et

d'origine psychogène, ex-névrotiques, aussi appelés fonctionnels ou réactionnels. Le DSM-5 a achevé leur fusion en faisant disparaître la clause d'exclusion du deuil dans les critères de l'épisode dépressif⁸.

Il semble que seuls les auteurs de la CIM-8 aient été au clair quant aux problèmes que posaient l'athéorisme. En effet, s'il est parfaitement possible de fonder une médecine pratique hors de tout paradigme scientifique, il n'en est pas de même pour la médecine fondamentale⁹. Que l'objet schizophrénie existe ou pas en dehors de la tête des chercheurs ne changera pas le fait que l'on peut valider l'usage des antipsychotiques comme solution pratique pour le traitement des manifestations cliniques associées à cet objet. En revanche si l'objet schizophrénie n'existe pas dans la nature, il ne sera pas possible de valider son existence par la découverte de corrélats neurobiologiques. Et d'ailleurs, qu'y aurait-il à valider puisque l'objet ne doit reposer sur aucune théorie ? Il est malheureux que les éditeurs des grandes revues de psychiatrie, principalement américaines, n'aient pas fait cette distinction. Car c'est leur décision de ne plus publier d'articles hors DSM qui a tué toute recherche sur des entités morbides naturelles : la définition des troubles était fixe, interchangeable et ne pouvait plus faire l'objet d'une quelconque optimisation³.

Ainsi, en rendant les diagnostics plus reproductibles avec la CIM et le DSM, la psychiatrie s'est donné les moyens de valider des solutions efficaces, réussissant ainsi le tournant d'une médecine fondée sur les faits. Malheureusement, en rendant l'usage de ces diagnostics obligatoires, elle s'est privée dans le même temps de la possibilité de mettre en évidence de véritables maladies, ratant du même coup toutes les opportunités offertes par la médecine fondamentale.

III. Etat des lieux

Après avoir été proscrite pendant vingt ans, la question de l'inadaptation du DSM est redevenu un sujet de discussion au tournant du siècle lorsqu'il s'est agi d'élaborer sa cinquième édition¹⁰. Cette dernière, sortie en 2013, n'a entériné aucune solution de remplacement pour le domaine des psychoses puisque la version 5 est à peu de chose près identique aux quatre précédentes. La raison de cette stagnation est principalement liée à l'usage de cette classification : aux Etats-Unis, le DSM est l'outil de codage qui ouvre des droits sélectifs en fonction de la pathologie. L'utilité pratique a prévalu sur

l'utilité scientifique. Cependant, les débats qui ont eu lieu durant toute sa gestation ont fait émerger deux solutions alternatives sur le plan fondamental : l'approche dimensionnelle et l'approche constructiviste. Toutes deux s'inscrivent dans le cadre paradigmatique des sciences humaines qui opère ainsi son grand retour mais qui diffère par de nombreux aspects du paradigme des sciences naturelles.

III.1. Le paradigme normativiste des sciences humaines et sociales

Ces domaines de la connaissance traitent d'**objets complexes**, qu'il n'est généralement pas possible d'observer directement et dont la réalité n'est pas un prérequis. On pourrait parler d'idée plus que d'objet pour souligner ce caractère **idéaliste**, c'est-à-dire ne se fondant pas nécessairement sur le principe de réalité, acceptant que l'objet n'ait aucune existence concrète et ne soit qu'une représentation de notre esprit. Par exemple, lorsque les psychologues parlent de motivation ou d'intelligence, cela n'a pas la même prétention de réalisme que l'existence de l'objet « neurone pyramidal de Betz ». Ce sont essentiellement des descriptions fondées sur des propriétés statistiques, qui permettent d'interpréter et de comprendre plus que d'expliquer¹¹. L'intelligence est particulièrement illustrative de ce qu'est un objet complexe : une représentation pratique pour l'esprit. En effet, elle synthétise un trait commun à tout un ensemble de comportements, comme par exemple face aux différents tests du QI (quotient intellectuel).

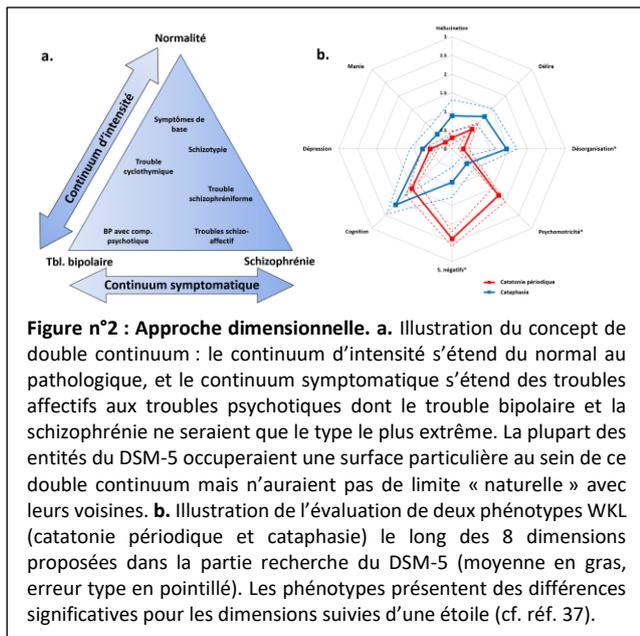
Dans l'hypothèse additionnelle où ce trait devrait avoir une réalité biologique, on le suppose généralement dépendant de causes multiples ayant chacune un très petit effet. De plus ces causes sont supposées ne pas interagir les unes avec les autres et donc leurs effets ne feraient que s'additionner. Dans un tel cas, le trait présente une distribution gaussienne ou normale dans la population, comme c'est le cas pour le QI. Dans une perspective fondamentale, on parle de paradigme **normativiste** pour souligner ces hypothèses de causes multiples et additives menant à une distribution normale. Il doit être différencié du concept sociologique normatif de la santé qui pourrait s'inscrire dans une perspective applicative¹². C'est le paradigme de base utilisé pour l'étude des traits multivariés comme en psychologie ou en génétique des populations.

Dans ce cadre, le concept de maladie ne se définit plus par rapport à une cause sous-jacente mais reste à un niveau descriptif : il se définit comme une **déviance pathologique**, un simple écart par rapport à une norme¹³. Pour reprendre le concept d'intelligence, la définition du retard mental par la CIM ou le DSM se fonde sur ce paradigme, puisqu'il se définit par un QI inférieur à deux déviations standard par rapport à la moyenne d'une population dite normale.

Les échecs répétés des tentatives de validation des entités définies par les classifications internationales expliquent le scepticisme de la psychiatrie face au paradigme naturaliste de la médecine traditionnelle¹⁰. Mais surtout, nombre de psychiatres supposent que les traits psychotiques, bipolaires et dépressifs présents en population normale sont de nature identique à ceux observés en pathologie ; le passage du normal au pathologique n'étant qu'une question d'intensité¹⁴. De plus, ils font l'hypothèse que ces traits sont d'origine multifactorielle comme l'illustre la large acceptation du modèle vulnérabilité-stress ; psychose, bipolarité ou dépression résulteraient de l'addition de facteurs faibles : vulnérabilités génétiques (on parle d'un terrain), facteurs de risques ontogéniques (dystocie...) développementaux (abus...) et transitionnels (cannabis...) combinés à l'absence de facteurs de protection (soutien social...). L'adhésion à ces thèses explique l'engouement actuel pour le paradigme normativiste concrétisé par les approches dimensionnelles¹⁵ ou constructivistes^{16,17}.

III.2. Les candidats du DSM-5 : les dimensions

L'approche dimensionnelle ne fait plus l'hypothèse qu'un patient est affecté par une pathologie et une seule mais suppose que sa psychose résulte d'une combinaison de traits ou dimensions en déficit ou en excès par rapport à leur norme dans la population¹⁴. Un patient est malade de psychose car il serait éloigné de la normale sur les dimensions négative, positive et désorganisée par exemple. Ainsi, il n'existe plus une classe sous-tendue par une cause majeure comme dans la version naturaliste, mais un ou plusieurs continums dimensionnels indépendants (cf. figure 2a), tous sous-tendus par de multiples causes sur lesquelles on ne fait aucune hypothèse biologique autre que l'absence d'interaction entre eux (cf. figure n°1c).



L'approche dimensionnelle reste proche des observations élémentaires, c'est-à-dire des signes et symptômes cliniques. Dans la lignée de la tradition athéorique du DSM, les dimensions se veulent être une donnée *a posteriori*. Elles ne sont que le produit d'une analyse statistique en composante principale ou d'une analyse statistique factorielle de la valeur des items d'une échelle phénoménologique recueillie sur une large population de patients. Ainsi les dimensions positive, négative, désorganisée, anxiodépressive et agitée, correspondent à la solution classique à 5 dimensions¹⁸ de la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*). Chaque dimension, qu'elle soit une composante ou un facteur, est une combinaison linéaire des items, c'est-à-dire des différents symptômes ou signes cliniques, qui covarient. Les mêmes symptômes ou signes cliniques peuvent contribuer à plusieurs dimensions d'où la superposition des dimensions sur l'axe symptomatique dans la figure 1c : ainsi une idéation persécutrice peut tout autant participer à une dimension positive qu'à une dimension négative si le patient réagit par un retrait social.

Comme une dimension est une donnée *a posteriori*, elle **s'interprète** en fonction des symptômes et signes cliniques qui la pondèrent. Ainsi, la qualification de positive à l'une des dimensions de la PANSS se justifie par le fait que des items comme idées délirantes (P1), activité hallucinatoire (P3), idées de grandeur (P5) et de persécution (P6) contribuent pour beaucoup à sa pondération. Une dimension, parce qu'elle conserve le maximum de la variance présente dans les données, n'est qu'une façon pratique de résumer les observations. Par

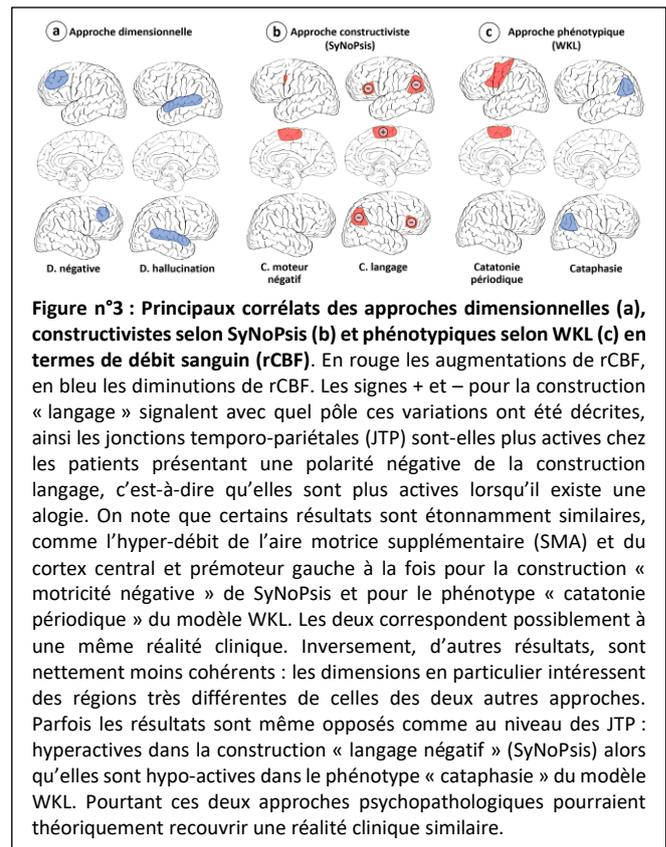
conséquent, les dimensions ne sont qu'une façon de décrire les manifestations, elles restent à un niveau phénoménologique **latent**, c'est-à-dire non directement observable. D'autre part, même si elles sont plus ou moins répliquées comme celles de la PANSS, cela ne les valide pas en tant qu'objet naturel puisqu'encore une fois, elles émergent sans aucune hypothèse sur les causes qui les sous-tendent. C'est en cela que leur interprétation en termes de syndrome est usurpée. Un syndrome n'est pas défini par la simple concomitance de plusieurs signes cliniques ou symptômes, ce qui correspond à un **complexe symptomatique**, mais est un regroupement s'expliquant par l'atteinte d'une région ou d'un système, quelle qu'en soit la cause. Autrement dit, il n'est pas défini au niveau clinique, mais au niveau physiopathologique.

Du fait de leur émergence apparemment spontanée à partir des données, on a tendance à imaginer que les dimensions nous proposent une sorte de regroupement naturel. Rien n'est plus faux. Plus encore que n'importe quel instrument de mesure, les échelles symptomatiques ne sont pas athéoriques, la PANSS encore moins qu'une autre. Comme son nom l'indique, elle s'inscrit dans une perspective bidimensionnelle de la symptomatologie psychotique¹⁹. Rien de plus artificiel donc à ce que les dimensions positives et négatives émergent puisqu'elles étaient présentes *a priori*, par construction (cf. paragraphe suivant). Rien de plus artificiel non plus à ce qu'on les retrouve encore²⁰ si on part d'échelles fondées sur la même hypothèse comme la SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) et la SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*). Ainsi, déduire de cette reproductibilité que les dimensions positives et négatives sont des données *a posteriori* est un raisonnement tautologique qui va au-delà du simple biais de confirmation. Il n'en est peut-être pas tout à fait de même pour la dimension désorganisation qui n'était pas présente par construction dans la PANSS comme elle l'était dans la SAPS. Enfin, on oublie trop souvent que ces échelles nous rendent aveugle à ce qu'elles n'explorent pas comme les symptômes catatoniques et cognitifs.

Le DSM-5 propose dans sa partie destinée à la recherche la version dimensionnelle qui était destiné à remplacer les catégories pour le chapitre des psychoses²¹. C'est une refonte complète qui y est proposée. La plus fondamentale est la remise en cause de la dichotomie Kraepelinienne

schizophrénie (démence précoce) / trouble bipolaire (psychose maniaco-dépressive) jugée non valide. Il propose l'hypothèse du **double continuum** : entre troubles schizophréniques et troubles affectifs et entre le normal et le pathologique (cf. figure 2a). Rien d'étonnant donc à ce qu'aux dimensions psychotiques classiques se trouvent adjointes des dimensions plus affectives. Sur le versant psychotique, on retrouve ainsi les dimensions négative et désorganisation alors que la composante positive a été subdivisée en une dimension délire et une dimension hallucination. Sur le plan affectif, les dimensions dépression et manie sont séparées et ne sont pas considérées comme les deux extrêmes d'un même axe, ce qui permet l'évaluation des formes mixtes. Enfin deux nouvelles dimensions sont venues enrichir les dimensions classiques avec l'entrée d'une dimension cognitive et d'une dimension catatonique. Au final, ce modèle à 8 dimensions est servi par une échelle, la CRDPSS (*Clinician-Rated Dimension of Psychosis Symptom Severity*) (figure 2b) ²¹.

Malgré son ancienneté, les études sur les corrélats biologiques de ces dimensions restent parcellaires et seules deux semblent associées de façon assez robuste avec un substratum neurophysiologique (cf. figure 3a). La dimension négative (ralentissement psychomoteur) semble corrélérer avec une hypoperfusion préfrontale à prédominance gauche, que celle-ci soit dans le cadre d'une schizophrénie ou d'une dépression ^{22,23}. De plus, dans les deux troubles, la stimulation excitatrice en rTMS de ce même cortex améliore la symptomatologie ^{24,25}. La dimension hallucinations est quant à elle, bien corrélée avec l'atrophie des gyri temporaux supérieurs droit et gauche ²⁶ et l'hypoperfusion de ces mêmes structures ²². De plus, à côté de cette implication comme marqueur « trait », cette même structure est aussi concernée par un marqueur d'état puisqu'elle s'active avec tout un réseau d'aires impliquées dans le langage au moment où le sujet hallucine, que celui-ci soit ou non psychotique ²⁷. Enfin, la modulation de l'activité de cette région en rTMS entraîne une réduction de cette symptomatologie ²⁵. En dehors de ces deux dimensions, à ce jour, aucune autre n'a pu être reliée à un substratum organique, encore moins dans une approche transdiagnostique.



III.3. Les candidats alternatifs : les constructions

Si les dimensions sont, dans une certaine limite, un résultat *a posteriori* guidé par les données, les **constructions** (*construct*) sont à l'inverse des hypothèses *a priori*. Elles sont une autre façon d'aborder des objets complexes, non directement observables, en opérationnalisant leur définition. Par exemple, historiquement, les concepts de symptômes positifs et négatifs étaient des constructions issues d'une ancienne tradition neurologique ¹⁹, et les PANSS, SANS et SAPS étaient leur opérationnalisation. La notion d'opérationnalisation est ici essentielle et le terme de **validité de construction** est utilisée pour signifier son degré d'adéquation avec le concept lui-même. Attention cependant à ne pas confondre les concepts de validité de construction et celui de validité telle qu'on l'entend dans les sciences naturelles. Une validité de construction reste à un niveau phénoménologique et ne correspond qu'au degré de cohérence interne de l'échelle et à sa capacité discriminative. La cohérence interne, aussi appelée **validité convergente**, dit seulement que tous les items mesurent bien tous un seul et même concept. Le coefficient alpha de Cronbach, qui en est la mesure classique, ne donne qu'un niveau de

covariation des différents items d'une échelle entre eux. La capacité discriminative, ou **validité discriminante**, correspond simplement à l'absence de contamination par des concepts proches mais différents. C'est pourquoi il ne devrait pas exister de superposition entre les items servant à définir les différentes constructions, comme cela peut être le cas avec les dimensions, d'où l'absence de superposition des constructions sur l'axe phénoménologique de la figure 1d. Ceci pour souligner que la notion de validité de construction ne permet en rien d'affirmer le caractère naturel ou non de l'objet étudié.

Mais nous n'avons vu là que l'exemple de construction le plus commun, tel qu'illustré par C1 sur la figure 1d. Il s'agit d'une construction à partir d'un concept psychologique pur sans aucune hypothèse sur ses causes, c'est-à-dire ses éventuelles fondations biologiques comme pour les symptômes positifs et négatifs. Ce ne sont plus ces constructions qui sont favorisées. Au contraire, ce sont les constructions incluant une chaîne de causalité biologique qui ont le vent en poupe avec deux modèles différents : SyNoPsis (*Systems Neuroscience of Psychosis*)¹⁷ qui dans une perspective scientifique construit un lien entre le niveau biologique et le niveau clinique (exemple de C2 dans figure 1d), et les RDoC (*Research Domain Criteria*)¹⁶ qui dans une approche plus applicative et pragmatique proposent des constructions soutenues par les neurosciences, sans se préoccuper de leurs liens avec la clinique traditionnelle (exemple de C3 dans figure 1d).

SyNoPsis

SyNoPsis est une proposition dédiée à l'étude des psychoses émanant de l'École de Berne. Leurs constructions cherchent à regrouper des composantes cliniquement pertinentes de la symptomatologie sur la base des connaissances que nous avons du fonctionnement cérébral¹⁷. Aussi ils proposent un regroupement des symptômes psychotiques autour de **3 domaines** : le langage, l'affect et la motricité, répondant chacun à des circuits neuronaux spécifiques. Ce découpage est une remise au goût du jour d'une tradition de la psychopathologie allemande depuis Griesinger, avec la distinction des trois systèmes psychiques que sont le langage (la pensée), les émotions et la (psycho)motricité. Ces constructions ont été opérationnalisées sous la forme d'une échelle d'évaluation : l'échelle de psychopathologie de

Berne ou BPS (*Bern Psychopathology Scale*)⁴. Cette échelle évalue chacun des 3 domaines par un nombre variable d'items « bipolaires », c'est-à-dire définissant une normale et deux extrêmes pathologiques en excès ou en déficit. Cette construction est clairement une hypothèse qui reste à valider au sens naturaliste du terme et les auteurs utilisent pour cela le débit sanguin cérébral (rCBF). Ainsi les patients ayant un score élevé du pôle négatif de la construction motricité, c'est-à-dire souffrant d'une inhibition de la motricité de type catatonique, présentent une augmentation de rCBF dans l'aire motrice supplémentaire (SMA) et dans une petite région du cortex prémoteur gauche. Cette hyper-perfusion n'est pas liée au traitement et est proportionnelle au degré d'inhibition de la motricité²⁸. D'un autre côté, les patients ayant un score élevé pour le pôle négatif de la construction langage, c'est-à-dire souffrant d'une inhibition de la pensée formelle, présentent une augmentation de la perfusion bilatérale dans les jonctions temporo-pariétales (TPJ) alors que les patients souffrant d'une excitation des processus du langage présentent une augmentation de rCBF au niveau de l'aire motrice supplémentaire (SMA) et du gyrus frontal inférieur (cf. figure 3b)²⁹.

RDoCs

Les RDoCs sont des constructions proposées par le NIMH et destinées à tout le champ de la psychiatrie¹⁶. Comme celles-ci sont devenues le cadre de financement du NIMH depuis 2014, nul doute qu'elles auront un impact majeur sur la recherche nord-américaine même si leurs débuts restent modestes³⁰. Les constructions sont déclinées en 5 domaines comprenant chacun des construits et sous-construits (cf. table n°1). Elles ont été élaborées au cours de conférences de consensus sous la houlette de Bruce Cuthbert, dont la formation de psychologue n'est sans doute pas étrangère au choix du paradigme « normativiste ». Cependant à l'inverse de toutes les autres démarches qui se sont fondées sur la psychopathologie, les RDoCs s'en sont complètement écartés. Les constructions sont en lien direct avec des concepts neuroscientifiques, mais complètement déconnectés de la clinique traditionnelle au point qu'aucun domaine ou sous-domaine ne brille par sa pertinence pour l'étude des troubles psychotiques (cf. table 1) ! En revanche, les domaines *systèmes de valence positive* et *systèmes de valence négative* comprennent des constructions adaptées aux formes affectives. Ce choix est guidé

Domaines	Constructions	Sous-constructions	
Systèmes de valence négative	Réponse à la menace aiguë (peur)		
	Réponse à la menace potentielle (anxiété)		
	Réaction à la menace chronique		
	Réaction à la perte		
	Réponse à la frustration		
Systèmes de valence positive	Régulation des comportements d'approche	Evaluation de la récompense Evaluation de l'effort Erreur de prédiction de la récompense Choix motivés	
	Réponse initiale à la récompense		
	Maintien de la réponse à la récompense		
	Apprentissage par la récompense		
	Processus d'automatisation		
Systèmes cognitifs	Attention		
	Perception	Visuelle Auditive Olfactive, somatosensorielle, multimodale	
	Mémoire déclarative		
	Langage		
	Contrôle cognitif	Sélection des objectifs Représentation, maintien, mise à jour des objets Sélection de la réponse Inhibition	
	Mémoire de travail	Maintien actif	
		Flexibilité de la mise à jour	
Capacité			
Résistance aux interférences			
Traitement des stimuli sociaux	Attachement, sentiment d'appartenance à un groupe		
	Communication sociale	Perception des expressions faciales Production des expressions faciales Perception des expressions extra-faciales Production des expressions extra-faciales	
	Perception et compréhension de soi	Agentivité Connaissance de soi	
	Perception et compréhension d'autrui	Perception d'autrui comme un agent	
		Perception de l'action Compréhension des états mentaux	
Eveil et régulation*	Eveil		
	Rythmes circadiens		
	Veille-sommeil		

Table n°1 : Matrice des RDoCs (Research Domain Criteria) dans leur version du 18/05/2017. Chaque construction ou sous-construction est opérationnalisée à différents niveaux d'intégration : gènes, molécules, cellules, circuits, physiologie, comportements, auto-questionnaires et paradigme expérimental. Chacun est censé être une façon de les tester. Bien qu'un effort ait été fait pour être le plus

par l'ambition première des RDoCs, qui est moins de proposer une classification naturaliste, qu'une classification **pragmatique et applicative**.

En effet, les constructions des RDoCs sont déjà considérées comme valides. Le projet n'est donc pas de développer une recherche pour s'en assurer mais de les utiliser telles quelles comme des outils. Le type de projet promu par les RDoCs est d'étudier leur distribution dans une population de patients sans faire de tri sur la base d'un quelconque diagnostic DSM. La volonté est clairement d'être transnosographique. L'idée est que si l'une ou l'autre construction devait être affectée, la chaîne de causalité biologique, supposée valide, devrait permettre le développement des biomarqueurs et être une source d'inspiration pour l'innovation thérapeutique. Cette orientation très appliquée répond à l'urgence qu'il y a à relancer la recherche industrielle en psychiatrie face au désengagement des *Big Pharma*. Dans la plus pure tradition du pragmatisme anglo-saxon, les RDoCs sont donc concentrés sur des cibles thérapeutiques accessibles car déjà connues.

Il est donc logique qu'aucune construction n'existe pour les manifestations les plus apparentes des troubles psychotiques en dehors peut-être de la construction *agentivité*. En revanche, il existe plusieurs constructions dans le domaine de la cognition conçues pour s'appliquer à la schizophrénie et aux troubles apparentés. En cela, les RDoCs ne sont que le prolongement des projets MATRICS du NIMH pour l'homme (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) et CNTRICS pour la partie translationnelle (*Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve cognition*). Cette focalisation exclusive sur la cognition, en rupture avec la psychopathologie traditionnelle, est justifiée par la volonté d'améliorer la qualité de vie des patients, ce qui, selon leurs promoteurs, devait passer par la réduction du handicap fonctionnel. Or ce dernier est beaucoup mieux corrélé avec les troubles cognitifs qu'avec la symptomatologie psychotique³¹.

III.4. Faut-il pour autant rejeter le paradigme médical classique ?

À notre sens, l'échec du paradigme naturaliste / catégoriel dans le domaine des psychoses pourrait tout simplement s'expliquer par l'utilisation de phénotypes inadaptés à la réalité. De fait, les entités comme la schizophrénie ou le trouble schizo-affectif ne sont pas des phénotypes, mais des troubles. Ils ont été définis par consensus et non sur une base empirique. Seule comptait la reproductibilité inter-évaluateurs et c'est par conséquent le seul aspect qui avait fait l'objet d'études.

Reprendre la voie du paradigme naturaliste signifierait de pouvoir définir des phénotypes potentiellement naturels, c'est-à-dire pouvant potentiellement répondre à une seule et même cause. La médecine actuelle nous a un peu détourné de cette expertise que nos prédécesseurs avaient développée. Aussi il n'est pas inutile de rappeler les quelques règles ou principes simples qui peuvent être utilisés pour sélectionner les candidats les plus appropriés, mais dont il faut savoir hiérarchiser l'importance.

Tout d'abord, il y a le principe d'homogénéité d'aspect selon lequel il existe une certaine reproductibilité des manifestations cliniques, du cours évolutif ou du contexte d'apparition (post partum, prise de toxique ...). Ici, il faut faire attention à bien sélectionner les symptômes les plus reproductibles, qui ne sont pas nécessairement les

plus saillants. De plus, si on suppose que le spectre des psychoses endogènes est composé de multiples entités, il y a intérêt à préférer les manifestations les plus discriminantes plutôt que les manifestations les plus communes. L'expérience de ces trente dernières années nous a déjà montré que se contenter de classer selon le caractère affectif ou psychotique est beaucoup trop générique pour espérer définir des phénotypes homogènes.

Quelles autres règles peuvent encore nous guider ? Dans le domaine de la neurologie et de la psychiatrie, Karl Wernicke avait développé le concept de **syndrome élémentaire**, c'est-à-dire des symptômes plus proches du processus pathologique et donc plus à même d'être spécifiques et reproductibles³². Ces derniers étaient sélectionnés sur la base de deux arguments. Le premier était un argument de cohérence avec les connaissances issues de la neurologie comportementale, c'est-à-dire des symptômes observés après lésion cérébrale. Le second était un argument de primauté causale, qui stipule que l'ensemble (ou une partie) des autres symptômes pouvait être secondaire au(x) symptôme(s) élémentaire(s). Ainsi, par exemple, une idéation délirante peut être secondaire à l'atteinte primaire des processus idéatoires.

Eugène Bleuler avait théorisé un troisième argument en proposant la distinction entre **syndromes fondamentaux** et symptômes accessoires³³. La caractéristique des premiers est d'être présents plus ou moins constamment, même entre les épisodes, ce qu'on pourrait appeler des symptômes « trait », alors que les seconds seraient dépendants de l'état. Pour Bleuler, ces syndromes fondamentaux seraient potentiellement plus proches de la cause et par conséquent plus spécifiques et reproductibles³³. L'histoire des syndromes fondamentaux qui ont entraîné une extension considérable du diagnostic de schizophrénie, nous enseigne que cette règle doit être utilisée avec prudence.

Mais un phénotype est rarement défini par un symptôme pathognomonique. Le regroupement symptomatique obéit donc à trois règles qui ne sont que des déclinaisons du **principe de parcimonie** cherchant à minimiser le nombre de facteurs causaux :

- Principe de **complexe symptomatique** : si plusieurs symptômes surviennent ensemble, c'est qu'ils sont sous-tendus par l'atteinte d'une seule et même structure ou d'un seul et même système (il ne s'agit pas encore d'un syndrome

qui supposerait que l'organe ou le système ait été identifié).

- **Principe longitudinal** : même si un même patient présente des manifestations cliniques variées au cours de sa vie, elles sont probablement sous-tendues par une seule et même cause. C'est la fameuse *marche systématique* de Falret inspiré par les succès de Bayle avec la paralysie générale, reprise par Kahlbaum et popularisée par Kraepelin, mais déparée d'un confondant problématique : le principe d'évolution terminale. Kleist a été le premier à isoler ce principe et à l'avoir appliqué au domaine des psychoses.
- **Principe d'agrégation familiale** : si plusieurs membres d'une même famille souffrent de troubles mentaux, ceux-ci sont probablement sous-tendus par une seule et même cause. Seul Karl Leonhard l'a théorisé et en a fait un usage systématique³⁴.

L'école Wernicke-Kleist-Leonhard (WKL) est la seule à avoir maintenu l'utilisation méthodique de ces règles. Sur trois générations, ces auteurs et leurs collaborateurs ont patiemment optimisé la description de phénotypes de psychoses endogènes sur une base empirique en s'aidant de ces principes. Le résultat final, publié en 1968, est une classification comprenant 35 phénotypes majeurs qui permet de classer près de 90% des patients présentant une psychose endogène³⁴. Considérée comme trop complexe (35 formes vs 3 pour le DSM), cette classification, pourtant élaborée dans la plus pure tradition scientifique, a été largement marginalisée. Sa complexité n'est pourtant pas la seule à en être responsable, à cela se sont ajoutées des raisons socio-historiques : beaucoup des psychiatres d'Allemagne de l'Ouest faisaient de l'« *East-bashing* » et critiquaient surtout Karl Leonhard pour avoir accepté la chaire de la Charité. Celle-ci était certes la plus prestigieuse de l'époque, mais se trouvait à Berlin Est ! Pourtant, cette classification mérite aujourd'hui d'être examinée avec un regard neuf car elle propose des entités répondant aux critères de phénotypes, qui sont autant de candidats appropriés pour la recherche fondamentale. Un constat renforcé par le fait que la plupart de ces phénotypes sont reproductibles, prédictifs, et qu'ils présentent une bonne validité différentielle sur l'âge de début, la réponse au traitement, la charge héréditaire et ontogénique^{34,35}.

Nous avons étudié deux de ces phénotypes choisis en raison de leur fréquence et de la qualité de leur description phénotypique : la catatonie périodique et la cataphasie. Vu sous l'angle des classifications internationales, ils seraient rangés dans la schizophrénie ou le trouble schizo-affectif dans près de trois quarts des cas, et de trouble affectif pour l'essentiel du quart restant. Cependant, ils se distinguent au cours de leur phase aiguë comme de leur phase résiduelle par des symptômes spécifiques : des troubles de la pensée et du langage dans la cataphasie et une désorganisation de la psychomotricité dans la catatonie périodique ³⁴. Avec environ un tiers des apparentés du premier degré souffrant d'une forme homotypique, la charge héréditaire de chaque phénotype est non seulement élevée, mais aussi spécifique. C'est l'optimisation du phénotype sur le principe d'agrégation familiale qui explique cette absence d'hérédité croisée. De plus, dans les deux phénotypes, 6 à 21% des parents présentent une forme atténuée des symptômes résiduels typiques du phénotype de leur enfant sans jamais avoir soufferts du moindre épisode psychotique ou affectif. Cela illustre le caractère accessoire de la psychopathologie la plus saillante comme les symptômes psychotiques ou thymiques et l'intérêt de se concentrer sur les symptômes les plus discriminants comme les symptômes psychomoteurs ou la désorganisation du langage.

Sur le plan des corrélats biologiques, la catatonie périodique est à ce jour la seule entrée pour les psychoses dans le catalogue des pathologies à hérédités mendélienne chez l'homme avec deux locis identifiés (MIM 605419) ³⁶. Sur le plan neurophysiologique (cf. figure 3c), elle s'accompagne d'une hyperactivité du cortex central et prémoteur gauche incluant la SMA qui la distingue non seulement des sujets sains, mais aussi d'autres formes de psychoses, écartant ainsi l'hypothèse que ces anomalies soient dues au traitement antipsychotique ³⁷. A l'inverse, la cataphasie se caractérise par une réduction spécifique de l'activité cérébrale au niveau des jonctions temporo-pariétales droite et gauche, des structures très impliquées dans le langage ³⁷. Ces mêmes structures présentent une réduction drastique de leur connectivité fonctionnelle avec l'ensemble des structures péri-sylviennes non observable dans d'autres formes de psychose (en préparation).

III.5. Changer la règle du jeu : biotypes et endophénotypes

Ces deux concepts changent la règle du jeu car ils n'organisent plus la ligne de démarcation entre le niveau clinique phénotypique et le niveau biologique, mais entre différents niveaux biologiques. Ainsi pour les endophénotypes, cette ligne de démarcation se trouve entre le niveau génétique et n'importe quel autre niveau biologique ou phénotypique, alors que les biotypes organisent cette ligne de démarcation n'importe où entre les différents niveaux du réductionnisme hiérarchique.

L'idée du **biotype** est de découper des catégories au sein d'un spectre pathologique, non plus sur la base d'un phénotype clinique, mais sur celle de plusieurs phénomènes biologiques associés. Les mêmes critères de sélection que ceux vus pour les phénotypes peuvent être utilisés, avec cette fois-ci un intérêt plus particulier pour les signes biologiques fondamentaux ou trait, c'est-à-dire ceux présents en permanence, quel que soit l'état du patient. Cela évite en effet d'avoir à faire des mesures itératives. L'avantage attendu d'un biotype est d'être plus fiable, autrement dit, plus reproductibles.

La notion de biotype ne s'inscrit dans une perspective naturaliste qu'à un niveau biologique, pas à un niveau psychopathologique (cf. figure 1b). Un biotype se trouve ainsi suspendu entre ces deux extrêmes du réductionnisme hiérarchique. Dans le sens descendant vers des strates biologiques plus fondamentales, un biotype admet une cause unique (ou un ensemble très restreint de causes interactives). Ainsi, peut-être de façon contre-intuitive, le fait qu'un biotype soit identifié par une association de mesures physiologiques ou biologiques ne les valide pas en eux-mêmes, il faut pour cela en établir la cause à un niveau hiérarchique inférieur. Ainsi, un biotype devrait admettre à terme un biomarqueur, c'est à dire le marqueur biologique en rapport avec la cause du biotype à l'instar de ce qui est fait pour identifier les marqueurs biologiques d'un phénotype.

Dans le sens ascendant de la hiérarchie causale, il faut aussi valider la pertinence clinique d'un biotype en s'assurant d'un lien avec ce qui nous intéresse : une perturbation cliniquement significative. Or c'est dans ce rapport avec la psychopathologie, c'est-à-dire ce que nous avons considéré jusqu'à présent, que la position d'un biotype peut aussi bien être normativiste que naturaliste. Les deux sont possibles

comme l'illustre les différences conceptuelles sur la notion de biotype entre les RDoCs du NIMH, et celle de l'initiative BRAIN pilotée par le NIH. En effet, les RDoCs pourraient aboutir à des constellations fixes de marqueurs réalisant des biotypes. Mais dans une perspective normativiste, les RDoCs font l'hypothèse que l'expression symptomatique est la résultante de l'atteinte d'un ensemble de biotypes. À l'inverse, l'initiative BRAIN qui concerne aussi bien la psychiatrie que la neurologie, conserve la conception naturaliste de la médecine fondamentale et fait l'hypothèse de catégories biotypiques répondant chacune à une cause unique justifiant à elle seule des manifestations cliniques. Il s'agit donc de maladies indépendantes mais dont l'expression serait indiscernable sur le plan psychopathologique. Ainsi, l'exemple mis en avant par Sarah Lisamby, la directrice de la branche recherche translationnelle du NIMH, est une proposition de trois biotypes catégoriels de psychose sur la base de 6 mesures électro-encéphalo-graphiques³⁸, dont la stabilité dans le temps reste encore à assurer.

Le concept d'**endophénotype** est une sou-forme particulière de biotype qui nous vient de la génétique des populations. Il s'inscrit par conséquent dans le cadre du paradigme normativiste : le phénotype global est multi-déterminé. Cependant, il pose comme hypothèse, l'existence d'une ou quelques causes majeures dont la taille d'effet globale serait suffisamment grande pour que ces causes puissent être distinguées du bruit de fond des causes mineures. Bien que le concept original admette que cette cause génétique puisse expliquer un phénotype, la traduction de ce concept en psychiatrie génétique préfère une corrélation avec un ensemble de signes biologiques donc d'un biotype. Enfin, en plus des critères pour un biotype, de par sa spécificité pour une cause génétique, en plus d'un endophénotype doit répondre au principe d'agrégation familiale : il doit s'observer plus fréquemment chez les apparentés sains des patients qu'en population normale. Curieusement cependant, la recherche ne fait pas la distinction entre cas isolés et familles multiplexes, puisqu'il est supposé sous-tendre l'ensemble d'une pathologie. Le seul exemple de succès de cette démarche dans le domaine des psychoses est le déficit d'inhibition de la P50 par le pré-pulse. Il s'agit d'une mesure en potentiel évoqué, liée chez l'homme à une variante de la sous-unité alpha7 du récepteur nicotinique³⁹. Malheureusement sa

correction par des substances nicotiniqes ne semble pas avoir d'impact significatif sur les manifestations cliniques pertinentes⁴⁰. Cet exemple illustre la faible effectivité des approches normativistes dans lesquelles la correction de causes mineures et non-interactives ne peut aboutir qu'à des effets mineurs.

III.6. Vers des définitions mixtes : les phénobiotypes ?

Bien que sources potentielles d'avancées, les biotypes induisent un niveau de complexité supplémentaire puisqu'il faut valider leur inscription dans une chaîne de causalité non seulement avec un niveau inférieur mais aussi avec le niveau phénotypique supérieur. Leur usage est de plus assez éloigné de la pratique ordinaire où la clinique reste le guide principal. De fait, il n'existe pas d'équivalent en médecine classique sauf à considérer des définitions mixtes avec une part phénotypique et une part biotypique comme pour le lupus érythémateux disséminé qui comprend 8 critères cliniques et 3 à 9 critères biologiques. Ce mélange phéno-biotypique était une des alternatives discutées lors des conférences préparatoires au DSM-5.

Un exemple pourrait être issu des travaux de plusieurs groupes de Londres. L'idée d'origine partait du modèle dopaminergique de la schizophrénie. Ce dernier a depuis été révisé en un modèle dopaminergique des psychoses endogènes comprenant schizophrénie et manie, car il est possible d'observer une augmentation de la capacité de synthèse de la dopamine dans les deux⁴¹. De plus ce paramètre biologique semble être prédictif de la réponse aux antipsychotiques⁴². Aussi pourquoi ne pas proposer un phénobiotype différenciant les psychoses dopa-dépendantes et les psychoses non dopa-dépendantes en associant le résultat d'un PET à la ¹⁸F-DOPA à des critères de psychose endogène⁴³ ? Rien n'indique aujourd'hui que le phénotype soit stable dans le temps, l'apparition d'une résistance aux antipsychotiques⁴⁴ pourrait même suggérer le contraire, mais l'idée peut encore être affinée.

IV. Comment sélectionner le meilleur modèle ?

Ces modèles n'ont jamais été comparés. Il faut dire qu'ils utilisent un cadre paradigmatique et donc des méthodes qui ne peuvent être traduites de l'un à l'autre, rendant quasi impossible leur confrontation

dès lors qu'on reste à un niveau phénoménologique : on parle d'*incommensurabilité*². Même le vocable « schizophrénie » ne signifie pas la même chose dans les modèles catégoriels du DSM-5, de la CIM-10 et de WKL. Il s'agit essentiellement d'une convention, de plus différente, entre les deux classifications internationales, alors que dans la perspective WKL le terme désigne une famille de phénotypes ayant un pronostic péjoratif contrastant avec les psychoses phasiques comme la psychose maniaco-dépressive ou les psychoses cycloïdes. Pire, le concept de schizophrénie ne signifie plus grand-chose dans un paradigme normativiste en dehors d'une reconnaissance de handicap. De plus, chaque modèle a été optimisé pour un usage différent : le DSM et la CIM destinées aux statistiques descriptives ont optimisé leur fiabilité pour une utilisation par des personnels ayant une formation minimaliste ; la classification de WKL a cherché à optimiser la naturalité et nécessite l'expertise de cliniciens bien formés ; l'approche dimensionnelle a privilégié le meilleur ratio entre simplicité descriptive et quantité d'informations ; et enfin l'approche constructiviste la cohérence avec le corpus des connaissances qui nous vient des neurosciences. Il serait absurde d'essayer de les comparer en utilisant la qualité qui sous-tend l'usage pour lequel chacune a été optimisée.

Rester à un niveau purement clinique et descriptif nous prive d'argument tant rationnel qu'expérimental pour sélectionner le meilleur modèle. Mais dans une perspective scientifique, les départager revient à rechercher le modèle le plus valide. Autrement dit, il nous faut changer de niveau et ne plus comparer les modèles psychopathologiques sur la clinique, mais sur leurs prédictions à un niveau biologique, c'est-à-dire sur leur capacité à prédire des différences sur un marqueur biologique commun au cours d'une même expérience réalisée sur un même échantillon de patients. Pour cela, le biomarqueur doit être suffisamment générique. L'examen d'un seul réseau neuronal, d'un type particulier de cellules, d'une molécule ou d'un gène est hors de propos à ce stade, mais plutôt tous les réseaux ou tous les gènes ou tous les RDoCs. La mesure doit rester proche de la phénoménologie, intéresser le cerveau entier, être fiable et réalisable chez tous les sujets. L'imagerie cérébrale du rCBF nous semble être le candidat le plus intéressant comme l'illustrent les exemples que nous avons rapportés. De plus, elle est aujourd'hui réalisable de façon non invasive en utilisant l'IRM.

Un modèle, et donc le paradigme dans lequel il s'inscrit, serait considéré comme meilleur que les autres s'il rend mieux compte des différences d'activité cérébrale entre les patients et entre les patients et les sujets normaux. Rappelons qu'une caractéristique de la population de patients psychotiques, toujours observée mais jamais exploitée, est l'importance des variations inter-individuelles. Cette variance se traduit par un écart-type systématiquement plus large dans la population des patients par rapport à celle des témoins, et cela, quelle que soit la mesure utilisée, qu'elle soit comportementale ou biologique, tout particulièrement concernant l'activité cérébrale. La figure 3 qui synthétise les résultats des modèles dimensionnel, constructiviste et phénotypique rapportés précédemment, montre qu'en dehors d'un résultat étonnamment similaire, les corrélats fonctionnels sont très différents voire parfois opposés. Cependant, en l'absence de comparaison directe, il est impossible de hiérarchiser leur pertinence. Une telle adéquation avec la réalité biologique peut être évalué par la vraisemblance de chaque modèle, c'est-à-dire sur sa capacité à expliquer les variations de rCBF entre les patients. Le critère d'information d'Akaike ou le critère d'information bayésien (*bayesian information criterion*) pourraient permettre la comparaison de tels modèles non emboîtés ayant un nombre de variables explicatives différentes.

Enfin, pour donner à chaque modèle le maximum de chance de succès et dans l'idée de rassembler autour du modèle le plus adapté, une telle étude aurait avantage à reposer sur une approche dite de **collaboration contradictoire** (*adversarial collaboration*). Cette dernière consiste à travailler entre équipes supportant des modèles psychopathologiques concurrents, afin de bénéficier de l'expertise de leurs promoteurs. Le travail d'explicitation de l'expertise qu'exigera une telle collaboration serait de plus une base précieuse dans la perspective d'une diffusion du meilleur modèle.

En guise de conclusion, cet article est un appel à garder l'esprit ouvert et à la conduite urgente d'une telle étude. Cette initiative nous semble être la plus à même de rationaliser nos choix vers l'une ou l'autre approche ou au moins de réduire le champ des possibles en recherche fondamentale. Elle éviterait le risque de se voir imposer pour quelques décennies encore l'un ou l'autre modèle par simple argument d'autorité comme ce fut le cas avec les DSM-III et IV.

Une telle initiative réamorcerait le cercle vertueux de la recherche fondamentale dans le domaine des psychoses endogènes avec toutes ses promesses applicatives en termes d'avancées thérapeutiques.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Le travail de recherche réalisé pour la rédaction de cet article a été financé dans le cadre du protocole de recherche « connectivité dans la schizophrénie » du PHRC national 2002 (étude HUS n°2898).

Bibliographie

1. Radder H. The philosophy of scientific experimentation: a review. *Autom Exp* 2009;1:2.
2. Esfeld M. Philosophie des sciences. Lausanne, Suisse: Presses polytechniques et universitaires romandes; 2017.
3. Foucher J-R, Bennouna Greene V. La CIM et le DSM ou l'impossible validation : pourquoi le ver est dans le fruit. *Ann Médico-Psychologiques, Rev Psychiatr* 2010;168:609–15.
4. Strik W, Wopfner A, Horn H, Koschorke P, Razavi N, Walther S, et al. The Bern psychopathology scale for the assessment of system-specific psychotic symptoms. *Neuropsychobiology* 2010;61:197–209.
5. Peretti C-S, Chopin M-V. La schizophrénie, pathologie de la conscience ? *Rech En Psychanal* 2009;7:3.
6. Hempel CG. Introduction to problems of taxonomy. In: Zubin J, editor. *F. Stud. Ment. Disord.*, New York, USA: Grune and Stratton; 1961, p. 3–22.
7. Decauwert G. L'épistémologie. Paris: Elipses; 2018.
8. Friedman RA. Grief, Depression, and the DSM-5. *N Engl J Med* 2012;366:1855–7.
9. Fulford KWM, Thornton T (Timothy), Graham G. Natural classifications, realism, and psychiatric science. In: Fulford KWM, Thornton T (Timothy), Graham G, editors. *Oxford Textb. Philos. psychiatry*, Oxford: Oxford University Press; 2006, p. 316–83.
10. Kupfer DJ. Introduction. In: Kupfer DJ, First MB, Regier DA, editors. *A Res. agenda DSM-V*, Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2002, p. xviii–xix.
11. Dilthey W. Ideen über eine beschreibende und zergliedernde Psychologie. *Sitzungsberichte Der Königlich Preuss Akad Der Wissenschaften Zu Berlin* 1894:1309–1407.
12. Canguilhem G. Le normal et le pathologique. 12e édition. Paris: Presses Universitaires de France; 2013.
13. Wakefield JC. The Concept of Mental Disorder On the Boundary Between Biological Facts and Social Values. *Am Psychol* 1992;47:373388.
14. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 2016;15:118–24.
15. Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Heckers S, Malaspina D, et al. Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: Relevance to DSM-5. *Schizophr Res* 2013;150:15–20.
16. Cuthbert BN. Research Domain Criteria: Toward future psychiatric nosologies. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:89–97.
17. Strik W, Stegmayer K, Walther S, Dierks T. Systems Neuroscience of Psychosis: Mapping Schizophrenia Symptoms onto Brain Systems. *Neuropsychobiology* 2017:100–16.
18. Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia. *Psychiatr Q* 1994;65:299–322.
19. Crow TJ. The Two-syndrome Concept: Origins and Current Status. *Schizophr Bull* 1985;11:471–88.
20. Peralta V, Cuesta MJ. Dimensional structure of psychotic symptoms: An item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res* 1999;38:13–26.
21. American Psychiatric Association. DSM 5. 2013.
22. Liddle P. Regional brain abnormalities associated with specific syndromes of persistent schizophrenic symptoms. *Clin Neuropharmacol* 1992;15 Suppl 1 Pt A:401A–402A.
23. Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Grasby PM, et al. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; Symptom or disease specificity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1290–4.
24. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:507–16.
25. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry* 2018;49:69–77.
26. Modinos G, Costafreda SG, van Tol M-J, McGuire PK, Aleman A, Allen P. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex* 2013;49:1046–55.
27. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168:73–81.

28. Walther S, Schäppi L, Federspiel A, Bohlhalter S, Wiest R, Strik W, et al. Resting-state hyperperfusion of the supplementary motor area in catatonia. *Schizophr Bull* 2017;43:972–81.
29. Stegmayer K, Stettler M, Strik W, Federspiel A, Wiest R, Bohlhalter S, et al. Resting state perfusion in the language network is linked to formal thought disorder and poor functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:506–16.
30. Carcone D, Ruocco AC. Six Years of Research on the National Institute of Mental Health’s Research Domain Criteria (RDoC) Initiative: A Systematic Review. *Front Cell Neurosci* 2017;11.
31. Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, et al. Predicting Schizophrenia Patients’ Real-World Behavior with Specific Neuropsychological and Functional Capacity Measures. *Biol Psychiatry* 2008;63:505–11.
32. Wernicke C. *Grundriss der Psychiatrie*. 2. revidie. Leipzig: Georg Thieme; 1906.
33. Bleuler E. *Dementia praecox, oder, Gruppe der Schizophrenien*. Handbuch de. Leipzig: Franz Deuticke; 1911.
34. Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie: 54 Tabellen*. Stuttgart: Thieme; 2003.
35. Foucher JR, Stöber G. The Wernicke-Kleist-Leonhard school: an epistemological perspective on their endogenous psychosis phenotypes. *Dialogues Clin Neurosci* 2020.
36. Stöber G, Saar K, Rüschenhoff F, Meyer J, Nürnberg G, Jatzke S, et al. Splitting schizophrenia: periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet* 2000;67:1201–7.
37. Foucher JR, Zhang YF, Mathilde R, Julien L, De Sousa PL, Sébastien W, et al. A double dissociation between two psychotic phenotypes: Periodic catatonia and cataphasia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2018;86:363–9.
38. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ivleva EI, Ethridge LE, Pearlson GD, et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry* 2016;173:373–84.
39. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:587–92.
40. Haig GM, Wang D, Zhao J, Othman AA, Bain EE. Efficacy and Safety of the $\alpha 7$ -Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist ABT-126 in the Treatment of Cognitive Impairment Associated With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2017.
41. Murray RM, McDonald C, Bramon E. Neurodevelopmental impairment, dopamine sensitisation, and social adversity in schizophrenia. *World Psychiatry* 2002;1:137–45.
42. Mouchlianitis E, McCutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *The Lancet Psychiatry* 2016;3:451–63.
43. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry* 2017;17.
44. Alphs L, Nasrallah HA, Bossie CA, Fu DJ, Gopal S, Hough D, et al. Factors associated with relapse in schizophrenia despite adherence to long-acting injectable antipsychotic therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:202–9.