

Le neurodéveloppement Une dimension transnosographique

Anton Iftimovici¹, Renaud Jardri², Aline Lefebvre³,
Jasmina Mallet^{4,5}, Antoine Lefrere^{6,7}

► La dimension neurodéveloppementale est un enjeu majeur pour l'avenir de la psychiatrie de précision. Elle propose un cadre transnosographique, offrant la possibilité de redéfinir les troubles psychiatriques au-delà des catégories diagnostiques classiques, tels que les troubles du spectre de l'autisme, le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, la schizophrénie, et le trouble bipolaire. Ce modèle repose sur l'identification de déviations dans les trajectoires du développement cérébral à des périodes critiques de vulnérabilité. Grâce à des approches multimodales combinant des données cliniques, biologiques, de neuroimagerie et de neurophysiologie, cette approche vise à définir une charge neurodéveloppementale individualisée, ouvrant de nouvelles perspectives de stratification et de traitements personnalisés adaptés à chaque profil développemental. ◀



enfants qui, après un développement normal, régressent soudainement dans la période de leur « seconde dentition » [1]. Étendue aux troubles du spectre de l'autisme, au déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, ou aux troubles des apprentissages, la notion d'une déviation précoce du développement, associée à la forte comorbidité qui existe entre tous ces troubles, a conduit progressivement à leur regroupement, dans les classifications internationales, au sein d'une catégorie nosographique, intitulée « troubles neurodéveloppementaux », spécifique et distincte des autres maladies psychiatriques ou les troubles de l'humeur.

Pourtant, cette notion de déviation par rapport à une norme implique une idée de gradient entre plusieurs trajectoires, posant la question de la pertinence des classifications dichotomiques actuelles. C'est ainsi qu'en parallèle des descriptions cliniques du XIX^e siècle, les statisticiens, et Francis Galton⁴ en particulier, se sont saisis de la question soulevée par son cousin Charles Darwin, concernant la

¹ Université Paris Cité, Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris (IPNP), Inserm U1266, GHU-Paris Psychiatrie et Neurosciences, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France.

² Université de Lille, Inserm U1172, Centre de recherche Lille neuroscience et cognition (LiNCog), Plateforme CURE, CHU de Lille, Hôpital Fontan, Lille, France

³ Université Paris Saclay, Laboratoire UNIACT, Neurospin, CEA, Service avis et expertise TND, CHS Fondation Vallée, Gentilly, France.

⁴ Service de psychiatrie adulte, Hôpital Louis Mourier, AP-HP, Paris, France.

⁵ Service de Psychiatrie adulte, EPSM du Loiret, Centre Hospitalier Universitaire d'Orléans ; Université d'Orléans ; Université Interdisciplinaire pour l'Innovation et la Recherche en Santé d'Orléans (LI²RSO), Orléans, France.

⁶ Pôle de psychiatrie, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Institut de neurosciences de la Timone, Aix-Marseille Université, CNRS UMR, Marseille, France.

⁷ Fondation Fondamental, Créteil, France.

antoinelefrere@hotmail.com

Dès son premier usage en 1820, le concept de maladie développementale reposa sur la description d'une trajectoire clinique qui déviait de la norme. Jean-Étienne Esquirol¹ et Étienne Jean Georget² distinguèrent dans la première moitié du XIX^e siècle les troubles liés à un défaut ou à une absence de développement des facultés intellectuelles, des maladies mentales contractées au cours de la vie, telles que la « manie », la « mélancolie », ou la « démence ». Plus tard, John Langdon Down³, en faisant référence au retard mental, différencia trois trajectoires : congénitale, accidentelle, et développementale, cette dernière correspondant aux

Vignette (© AdobeStock)

¹ Jean-Étienne Dominique Esquirol (1772-1840), est un aliéniste français. Il est considéré comme le père de l'organisation de la psychiatrie française en faisant voter la loi du 30 juin 1838 obligeant chaque département à se doter d'un hôpital spécialisé (ndlr).

² Étienne-Jean Georget, (1795-1828), est un psychiatre français. Il a été l'élève de Philippe Pinel et de Jean-Étienne Esquirol (ndlr).

³ John Langdon-Down (1828-1896) est un médecin britannique, fondateur d'une institution pour enfants handicapés. Il est connu pour sa description d'une condition qu'il appelle « mongolisme », désormais appelée syndrome de Down ou trisomie 21 (ndlr).

⁴ Francis Galton (1822-1911) est un anthropologue, voyageur, explorateur, inventeur, météorologue, écrivain, et statisticien britannique. Considéré comme le fondateur de l'eugénisme, il est aussi celui, notamment, de la psychologie différentielle ou comparée (ndlr).

variation de traits phénotypiques d'une génération à l'autre au sein d'une population. En faisant appel au théorème central limite, qui établit que la somme d'un grand nombre de variations aléatoires va nécessairement avoir une distribution « normale » (au sens de « gaussienne »), ils ont expliqué la distribution de toutes les maladies fréquentes multifactorielles [2]. Plus d'un siècle plus tard, les progrès de la génétique et de l'épidémiologie ont permis de caractériser ces variations aléatoires en autant de facteurs génétiques et environnementaux contribuant chacun de manière limitée, mais additive, au risque de développer une maladie, au sein de modèles multifactoriels complexes. La trajectoire neurodéveloppementale d'un individu dépendra donc de la combinaison de ces facteurs, dont la taille d'effet et le moment de survenue entraîneront des déviations plus ou moins importantes, à un âge d'apparition plus ou moins précoce (Figure 1).

De ce fait, le paradigme neurodéveloppemental, qui implique une interaction entre une vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux, dans une fenêtre particulière de développement cérébral, dépasse simplement la catégorie des troubles neurodéveloppementaux et offre un cadre essentiel à toute recherche transdiagnostique en médecine, et en psychiatrie en particulier. À ce titre, il a été inclus dans les *research domain criteria* (RDoC) du *National Institute of Mental Health* américain, dont l'objet est de se concentrer sur une approche dimensionnelle mesurant des différences quantitatives de symptômes communs entre différentes maladies, dont il est plus aisé de déterminer la physiopathologie (processus sociaux, cognitifs, sensorimoteurs, etc). Trois éléments importants ont été identifiés pour caractériser le paradigme neurodéveloppemental : 1) la *trajectoire développementale* (s'agit-il d'une progression linéaire ou non-linéaire au cours du temps, quel système se développe avant quel autre, devant une anomalie constatée, s'agit-il d'un retard, d'une déviation, d'une régression ?) ; 2) la *période de vulnérabilité*, en lien avec le moment de développement de chaque structure fonctionnelle (ainsi, durant le développement précoce, une atteinte de la neurogenèse serait plutôt associée aux troubles du spectre de l'autisme tandis qu'à l'adolescence, une atteinte des dernières phases de maturation des interneurons, serait plutôt associée à la schizophrénie); et 3) l'*interaction dynamique entre systèmes* (comment la perturbation d'un système affecte les autres ?) [3].

Nous décrivons ici comment la dimension neurodéveloppementale s'est progressivement imposée comme un critère important dans la plupart des troubles psychiatriques, puis nous discuterons de la manière de quantifier cette charge neurodéveloppementale, avant de discuter des applications courantes et futures que cette approche ouvre en pratique clinique.

Vers une dimension neurodéveloppementale transdiagnostique

Malgré la prévalence des troubles neurodéveloppementaux, tels que les troubles du spectre de l'autisme, et les troubles du déficit de l'attention, et le fait qu'il s'agisse de troubles chroniques qui persistent à l'âge adulte, la séparation entre psychiatrie de l'enfant et

de l'adulte, aussi bien en France que dans le monde, conduit probablement à sous-estimer chez les adultes la fréquence des comorbidités neurodéveloppementales en raison d'une focalisation, chez ces derniers, sur les troubles de l'humeur, l'anxiété, les troubles de la personnalité, ou les psychoses. Ainsi, certaines études estiment que près des deux tiers des jeunes adultes consultant pour la première fois en psychiatrie pourraient présenter des critères de troubles neurodéveloppementaux [4], tandis que les comorbidités psychiatriques non liées aux troubles neurodéveloppementaux sont extrêmement fréquentes à l'âge adulte chez des patients souffrant de troubles du spectre de l'autisme ou de troubles de déficit de l'attention [5]. Au-delà de ces associations fréquentes de multiples comorbidités dès la petite enfance, la clinique catégorielle qui consiste à distinguer d'une part les troubles neurodéveloppementaux et de l'autre des maladies psychiatriques, telles que le trouble schizophrénique ou le trouble bipolaire, se heurte également à des symptômes peu spécifiques partagés par de nombreux troubles qu'ils soient étiquetés troubles neurodéveloppementaux ou non. Si les nosographies dichotomiques des classifications internationales comme la CIM-11 (classification internationale des maladies 11^e révision) ou du DSM-5 (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^e révision) ont l'avantage d'offrir des critères diagnostiques clairs permettant une fiabilité du diagnostic par les cliniciens, elles se font au prix d'un manque de validité biologique compte tenu du continuum qui existe entre ces troubles, au niveau de la génétique, de la neuroimagerie et de la neurophysiologie.

En génétique, les analyses d'association en génome entier continuent d'identifier des polymorphismes nucléotidiques associés à un risque accru de maladie psychiatrique, aussi bien dans la schizophrénie, l'autisme que dans les troubles de l'humeur. Mais il s'agit d'études cas-témoins et les approches transdiagnostiques récentes comparant les maladies entre elles ont identifié une architecture génétique partagée entre toutes ces maladies [6], qui s'explique par le fait que ces polymorphismes ont une taille d'effet très faible et jouent un rôle peu spécifique dans leur survenue. D'autre part, lorsqu'on regarde les microduplications ou les microdélétions chromosomiques, identifiées par puce à ADN, ou lorsqu'on analyse par séquençage du génome entier les variants rares à très forte taille d'effet, auxquels on peut attribuer l'étiologie de la maladie, on constate également une convergence de nombreux troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux. Par exemple, les individus porteurs d'une

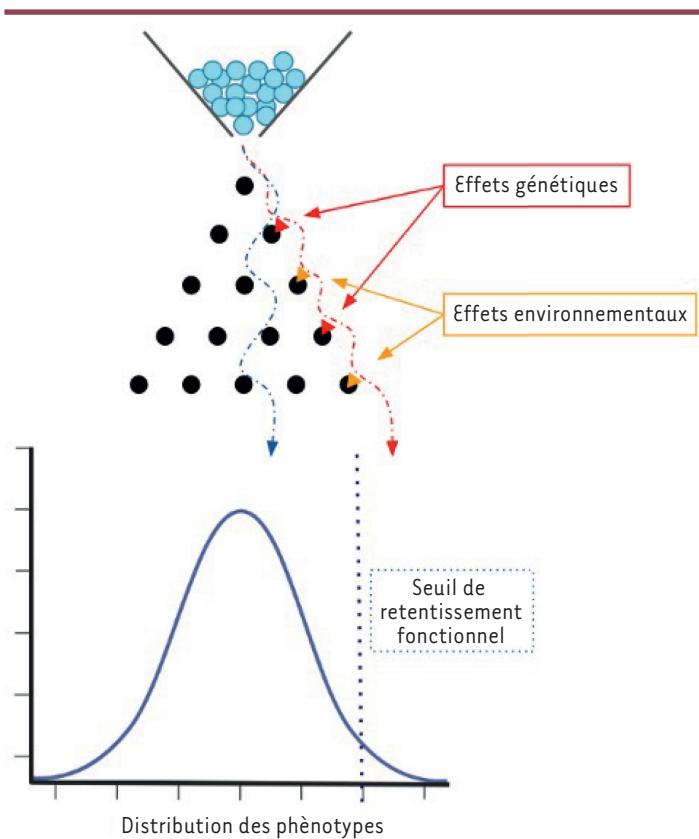


Figure 1. Modèle de distribution normale des maladies multifactorielles (inspiré du quinconce de Galton). À chaque étape développementale (point noir), la trajectoire que suit un individu (point bleu) dépendra de la combinaison d'effets génétiques et environnementaux qui pourront plus ou moins la dévier. Lorsque tous les facteurs contribuent de manière égale, la distribution résultante est une courbe gaussienne. Ces distributions sont largement retrouvées en biologie, qu'il s'agisse du quotient intellectuel, d'une puissance spectrale à une certaine fréquence d'ondes, ou de l'expression d'une protéine.

microdélétion 22q11.2 présentent 50 % de risque de faire un épisode psychotique, de développer une épilepsie ou un trouble du spectre de l'autisme [7], tandis que des mutations des protéines GRIN2B et GRIN2A (*glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B/2A*), qui forment des hétérodimères constitutifs des récepteurs NMDA⁵ (récepteur au *N*-méthyl-D-aspartate), mènent respectivement à des troubles neurodéveloppementaux sévères précoces et à la schizophrénie [8]. En neuroimagerie, un processus similaire a conduit la recherche à basculer des études cas-témoins aux approches transdiagnostiques. Si, initialement, de grandes études cas-témoins ont identifié des particularités structurales cérébrales associées à chaque maladie, les approches transdiagnostiques les plus récentes ont permis de mettre en évidence des anomalies morphologiques en imagerie

⁵ Les récepteurs NMDA (récepteur au *N*-méthyl-D-aspartate) sont des récepteurs ionotropes activés dans des conditions physiologiques par le glutamate et la glycine qui sont essentiels à la mémoire et à la plasticité synaptique (ndlr).

par résonance magnétique partagées entre la plupart des troubles les rendant peu spécifiques à un seul et même diagnostic (atteintes fronto-temporales en particulier) [9]. Ce continuum se reflète au niveau même du fonctionnement du cerveau dont les enregistrements électroencéphalographiques relèvent des anomalies oscillatoires ou des perturbations de densité spectrale de manière transnosographique [10].

Dans ce contexte, le paradigme neurodéveloppemental offre un cadre qui permet de mieux appréhender les chevauchements symptomatiques observés, tels que les déficits neurocognitifs, la cognition sociale ou les anomalies sensorimotrices, retrouvés aussi bien dans les troubles neurodéveloppementaux que dans les troubles schizophréniques [11]. À cet effet, la notion de développement progressif de dimensions interagissant entre elles est essentielle. Par exemple, la cognition sociale se construit par l'acquisition par étapes, d'abord de capacités de base comme le repérage d'indices visuels et de traitement des émotions dans la petite enfance, et ensuite de capacités sociales plus complexes liées à la mentalisation et à la perception d'indices sociaux par la suite [12]. De même, le système moteur suit une trajectoire bien connue et surveillée par les pédiatres à l'aide des carnets de santé. Or, si sensorimotricité et cognition sociale suivent des trajectoires développementales bien déterminées, ces dimensions interagissent fortement entre elles. Sur le plan clinique, cette intrication est clairement établie dans les troubles neurodéveloppementaux [13]. Dans la population générale, des anomalies de latéralisation reflétant des biais sensorimoteurs sont significativement associées aux difficultés sociales rapportées [14]. D'un point de vue neuroanatomique, les réseaux cérébraux impliqués dans la cognition sociale et la sensorimotricité se chevauchent, ce qui étaye le concept de cognition sociale incarnée, lequel postule que l'inférence des intentions d'autrui repose en partie sur un système neuronal miroir permettant l'interprétation de ses actions dirigées vers un but, à travers la compréhension de ses mouvements (phénomène dit de « résonance motrice ») [12]. Cette hypothèse d'une interaction entre systèmes est renforcée par la littérature impliquant le cervelet postérieur, qui joue un rôle important dans le contrôle moteur, dans le traitement des informations sociales [15] ; plus récemment, par la démonstration que le codage spatial des actions observées dépend de la pertinence sociale d'autrui [16].

Il est donc possible de concevoir pour chaque individu présentant un trouble psychiatrique quel qu'il soit, une « charge neurodéveloppementale » plus ou moins marquée, qui refléterait le niveau de déviation individuelle

par rapport à des trajectoires développementales attendues. Pour un même diagnostic (par exemple la schizophrénie), des perturbations neuro-développementales précoces auront des conséquences sur d'autres acquisitions plus tardives conduisant à une présentation clinique et à une physiopathologie différentes comparées aux cas où ces perturbations surviennent plus tardivement [17]. C'est, par exemple, le cas des patients développant une schizophrénie dans un contexte de consommation massive de cannabis, lesquels présentent moins de symptômes sensorimoteurs, et de symptômes négatifs ou cognitifs que ceux ayant un profil neurodéveloppemental marqué, et qui transitent dans la psychose en l'absence de consommation de cannabis [18]. Mais il y a le plus souvent, une combinaison de facteurs qui conduisent à l'apparition de la maladie. Ce modèle du « *double* ou *multiple hit* » postule que la maladie résulte de l'interaction entre une vulnérabilité génétique, des anomalies fœtales ou post-natales précoces (par exemple liées à l'exposition à des substances toxiques), ainsi qu'avec des facteurs de stress ultérieurs comme l'exposition au cannabis ou à l'adversité sociale [19].

Comment caractériser la dimension neurodéveloppementale d'un trouble psychiatrique ?

Les différents stades de neurodéveloppement qui se succèdent et se superposent incluent la neurogenèse, la migration neuronale et la gliogenèse, pendant la vie fœtale, suivis de la synaptogenèse, jusqu'à la préadolescence (environ 10 ans). Le processus de myélinisation commence dans la première année de vie et dure jusqu'à l'adolescence (environ 15 ans), tandis que le processus physiologique d'élagage synaptique, qui consiste en l'élimination sélective de certaines connexions synaptiques entre les neurones afin d'optimiser l'efficacité des réseaux, débute après 5 ans et continue bien après 20 ans [20]. Ces différentes étapes constituent chacune une période de vulnérabilité spécifique pouvant conduire au développement de maladies psychiatriques, qui reflètent le gradient neurodéveloppemental lors de la survenue des troubles [20]. En particulier, le développement des interneurons à parvalbumine⁶, un sous-type d'interneurones inhibiteurs jouant un rôle clé dans la régulation de l'excitabilité neuronale et de la transmission synaptique, est déterminant pour la maturation du cortex préfrontal durant l'adolescence et le début de l'âge adulte, période où de nombreux troubles psychiatriques émergent. La caractérisation de la charge neurodéveloppementale requiert donc de pouvoir identifier au moment de l'évaluation du patient, souvent à l'âge adulte, des marqueurs d'anomalies précoces de trajectoire neurodéveloppementale qui seraient encore accessibles longtemps après. Plusieurs méthodes d'évaluation complémentaires, notamment la génétique, la neuroimagerie et les évaluations neurophysiologiques et comportementales permettent d'évaluer les effets des altérations neurodéveloppementales sur la trajectoire de la maladie (Figure 2).

⁶ La parvalbumine est une protéine proche de l'albumine qui fixe le calcium. Elle est présente dans les muscles à contraction rapide où ses concentrations sont les plus hautes, dans le cerveau et dans certains tissus endocrines (ndlr).

L'analyse clinique

L'âge d'apparition des symptômes représente un marqueur important de la charge neurodéveloppementale [21]. L'identification de facteurs de risque précoces tels que les infections materno-fœtales, l'exposition à des substances toxiques durant la grossesse, la prématurité sévère, ainsi que les antécédents de retards de développement dans l'enfance, témoignent également d'une trajectoire neurodéveloppementale altérée. La présence de signes neurologiques mineurs à l'âge adulte constitue un autre indicateur clinique essentiel pour cette dimension. Ces anomalies neurologiques sont indépendantes de l'âge, du sexe et de l'éducation, elles sont fréquemment observées dans les troubles du spectre de l'autisme, en partie communes à celles retrouvées dans des troubles psychiatriques qui apparaissent plus tardivement, tels que la schizophrénie. Leur présence a été liée à la résistance aux traitements, notamment dans le cas de la schizophrénie et des troubles obsessionnels compulsifs [22]. Ces signes peuvent être évalués par un examen neurologique standardisé, mais leur quantification de manière automatique sur tablette tactile a également été validée [23]. Enfin, la neurocognition et la cognition sociale peuvent être évaluées à l'aide de batteries de tests standardisées, parmi lesquelles, la WAIS-IV (*Wechsler adult intelligence scale* – 4^e édition). Celle-ci permet d'estimer le quotient intellectuel et d'évaluer plusieurs fonctions cognitives, notamment les capacités verbales, la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives. La batterie CANTAB (*Cambridge neuropsychological test automated battery*) explore divers aspects des fonctions exécutives, mnésiques et attentionnelles à l'aide de tests informatisés. Enfin, le test de Frith-Happé est spécifiquement conçu pour évaluer la cognition sociale, en particulier la théorie de l'esprit, c'est-à-dire la capacité à comprendre et à attribuer des états mentaux à autrui.

L'analyse neuroanatomique

En neuroimagerie, des anomalies *qualitatives* de l'organisation spatiale des sillons corticaux, telles que des variations atypiques de leur profondeur, de leur continuité ou de leur asymétrie, ainsi que les indices quantitatifs de gyrification, qui mesurent le degré de plissement du cortex cérébral, pourraient constituer des marqueurs d'événements de vie précoce. En effet, à l'inverse des marqueurs quantitatifs « plastiques », tels que l'épaisseur ou la surface corticale, qui varient en fonction de nombreux facteurs environnementaux, l'organisation des sillons se met en place *in utero* et reste stable au cours de la vie [24]. Plusieurs études ont rapporté des variations des motifs d'organisation

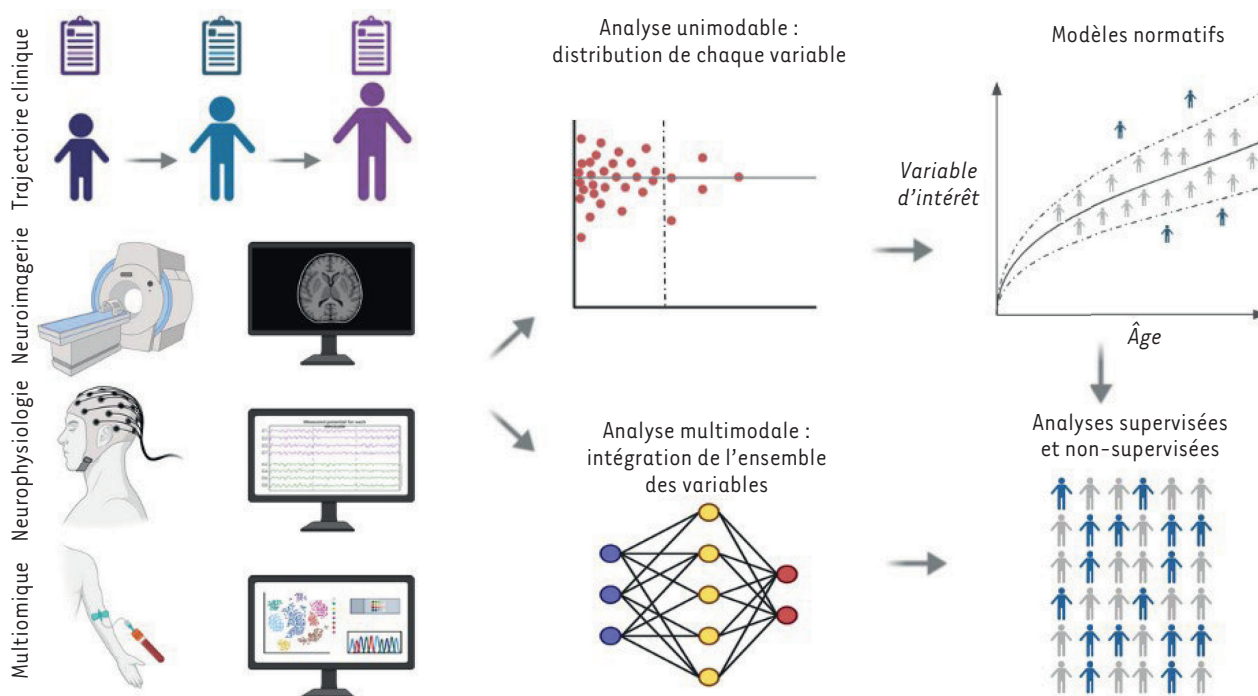


Figure 2. Évaluation multimodale de la dimension neurodéveloppementale. L'intégration des données cliniques, multiomiques, de neuroimagerie, et de neurophysiologie, permettra d'évaluer pour chaque variable sa distribution dans la population saine, afin de créer pour chacune un modèle normatif qui situera les malades en tenant compte de la variabilité physiologique. Les variables des différentes modalités pourront être combinées dans des analyses d'apprentissage supervisées et non-supervisées qui permettront, respectivement, d'identifier des individus ou des groupes d'intérêt. Enfin, l'application de modèles normatifs pourra améliorer les stratégies de prédiction à l'échelle individuelle

sulcale⁷ (la profondeur, la continuité ou la complexité des sillons) du cortex orbitofrontal, de manière transdiagnostique, chez des sujets atteints de schizophrénie, à ultra-haut risque, présentant un trouble du spectre autistique, ou un trouble bipolaire. Dans la schizophrénie par exemple, la charge neurodéveloppementale, mesurée par l'indice de gyrification⁸, est d'autant plus élevée que les hallucinations sont multisensorielles, une caractéristique phénotypique associée à un début précoce de la maladie [25]. Elle peut aussi être mesurée en utilisant un autre marqueur de vulnérabilité neurodéveloppementale, la malrotation de l'hippocampe [26]. Enfin, des morphologies de sillons distinctes peuvent être détectées automatiquement à partir de techniques d'apprentissage supervisé appliquées à l'imagerie cérébrale.

L'analyse neurophysiologique

Reflète du niveau de maturation de la connectivité structurelle sous-jacente, l'activité neurophysiologique est directement mesurable par électroencéphalographie. Les différentes fréquences d'ondes qui composent le signal d'électroencéphalogramme apparaissent suivant

une trajectoire développementale précise. D'abord, la puissance aperiodique du signal initial chez le bébé dépend d'un système principalement exciteur corrélé au nombre de neurones et de synapses déjà largement constitués durant la première année [27]. Plus tard, le signal suit une organisation périodique, avec une prédominance des bandes de basse-fréquence (impliquées dans la synchronisation cérébrale longue distance), delta (<4Hz) et theta (4-8Hz), chez le nourrisson, puis l'apparition progressive de la bande alpha (8-12Hz) à partir de 5 ans avec un pic vers 10 ans [28], et enfin, l'installation d'un fonctionnement à haute fréquence en beta (12-30Hz) et gamma (> 30 Hz) à partir de l'adolescence (nécessaire aux tâches exécutives complexes) [29]. Ces évolutions traduisent la maturation progressive du système inhibiteur, commençant avec la migration des neurones GABAergiques des régions ventrales vers le cortex, et finissant par la maturation des réseaux thalamocorticaux [27]. Le ratio excitation/inhibition résultant peut maintenant être mesuré par des marqueurs quantitatifs d'électroencéphalographie aussi bien statiques que dynamiques (par exemple les

⁷ De *sulcus* en latin qui désigne un sillon à la surface du cortex (ndlr).

⁸ L'indice de gyrification est le rapport entre les longueurs des contours coronaux du cerveau incluant et excluant les régions sulcales (ndlr).

microétats⁹, et la propagation des ondes corticales) [30,31]. D'autre part, lors de certaines tâches, des anomalies d'amplitude des potentiels évoqués ont été rapportées de manière transdiagnostique, aussi bien dans les troubles du spectre de l'autisme, les troubles du déficit de l'attention, la dyslexie, ou les troubles du développement de la coordination, que dans le trouble schizophrénique [13].

Les études génomiques

Le séquençage de génome entier, maintenant disponible dans le cadre du Plan France médecine génomique 2025, donne un accès rapide pour tous les patients à un possible diagnostic étiologique et, en recherche, à la possibilité de caractériser des variants rares en lien avec les phénotypes neurodéveloppementaux mentionnés précédemment. Par ailleurs, l'épigénétique constitue également un marqueur à la fois accessible et pertinent d'un point de vue physiopathologique. Cette discipline s'intéresse à la manière dont l'expression du génome est modulée aux étapes de la transcription en général (par exemple, par la méthylation de l'ADN ou l'acétylation des histones qui le rendent plus ou moins accessibles aux ARN polymérases et aux facteurs de transcription). La méthylomique a ainsi permis d'identifier des signatures de méthylation de l'ADN, dues à des expositions précoces à des agents toxiques, associées à des risques neurodéveloppementaux [32]. L'analyse des microARN, qui régulent la disponibilité en ARNm, en induisant leur dégradation ou en inhibant leur traduction, peut aussi permettre d'identifier des trajectoires biologiques à risque, par exemple de transition psychotique [33]. Enfin, il est possible de calculer pour chaque individu un âge épigénétique, marqueur indirect du niveau de maturation biologique, dont l'application chez des sujets à risque permettrait par exemple de calculer la probabilité de survenue de troubles psychiatriques à la fin de l'adolescence [34].

L'intégration multimodale au sein d'un score de charge neurodéveloppementale dans le cadre du programme de recherche PROPSY

Dans ce contexte neurodéveloppemental qui implique une variabilité inter-individuelle physiologique des trajectoires de maturation cérébrale, il est devenu nécessaire de considérer toutes les mesures à l'aune de la variabilité normale, à la manière des courbes de croissance dans les carnets de santé. Des modèles normatifs ont été mis au point pour pouvoir faire des inférences à l'échelle individuelle, en comparant la mesure à celle attendue dans la population générale compte tenu du stade de développement, et en prenant en compte l'âge et le sexe [35]. En utilisant des données d'imagerie par résonance magnétique, cette approche s'est récemment avérée efficace pour révéler non seulement la déviation et l'hétérogénéité dans le cas de troubles psychiatriques spécifiques, mais aussi les similitudes et les différences entre les troubles, au niveau des régions et des circuits cérébraux [36]. Cette approche ascendante, qui se base sur les trajectoires développementales normales de plusieurs biomarqueurs, per-

mettra d'identifier des sujets présentant des déviations pour un marqueur spécifique, génomique, neurophysiologique ou neuroanatomique, qu'il sera ensuite possible de mettre en regard d'un score neurodéveloppemental clinique afin d'en valider la pertinence. À terme, chaque sujet à risque, ou chaque patient, pourrait bénéficier d'une quantification spécifique de sa charge neurodéveloppementale phénotypique et biologique. Un patient ayant un score élevé, suggérant une charge neurodéveloppementale plus marquée, pourrait bénéficier d'un suivi intensif et d'interventions ciblées, tandis qu'un score faible orienterait vers des soins moins intensifs mais adaptés aux besoins spécifiques. Cette approche contribuerait ainsi à optimiser l'allocation des ressources thérapeutiques en fonction du profil de risque de chaque patient. Par ailleurs, en matière de prévention, cela permettrait aux sujets sans trouble psychiatrique avéré mais avec un score neurodéveloppemental élevé de bénéficier de conseils et d'une prise en charge personnalisée, en fonction des antécédents familiaux et de l'exposition aux facteurs environnementaux (lieux de vie, toxiques, etc.).

Applications cliniques actuelles et futures du paradigme neurodéveloppemental

L'intégration de la dimension neurodéveloppementale dans l'évaluation systématique des troubles psychiatriques ouvre de nombreuses perspectives en pratique clinique, en permettant une prise en charge plus globale et personnalisée. Ses applications peuvent être distinguées en fonction des différents niveaux de prévention : primaire (c'est-à-dire, la prévention des facteurs de risque neurodéveloppementaux), secondaire (c'est-à-dire, la diminution du retentissement des troubles neurodéveloppementaux et prévention de la survenue de troubles psychiatriques surajoutés), et tertiaire (c'est-à-dire, la prise en charge des troubles psychiatriques en tenant compte du terrain neurodéveloppemental).

En prévention primaire

L'identification et la prévention des facteurs de risques précoces modifiables de troubles neurodéveloppementaux, tels que l'exposition aux toxiques pendant la grossesse ou les infections materno-fœtales, font déjà partie du suivi anté- et péri-natal en France. Néanmoins, à l'échelle de la population, l'exposition à des produits comme le cannabis reste très importante dans un contexte de manque d'information sur les risques neurodéveloppementaux à court et long terme de cette consommation [37]. Par ailleurs, l'introduction de la dimension neurodéveloppementale pour expliquer les

⁹ En électroencéphalographie, un microétat est une configuration stable de l'activité électrique cérébrale qui dure généralement entre 60 et 120 millisecondes avant de passer à un autre état (ndlr).

mécanismes dynamiques à l'origine des troubles psychiatriques permet de mieux appréhender leur retentissement lors du passage de l'enfance à l'âge adulte, en ouvrant la voie à des politiques publiques de prévention dont le rendement économique a été clairement établi. Enfin, le concept de neurodéveloppement permet, en population générale, de déstigmatiser l'idée de maladie psychiatrique en la considérant sur un continuum de trajectoires biologiques partagées avec la population générale.

En prévention secondaire

Dans le cas d'un trouble neurodéveloppemental déjà établi (comme un trouble du déficit de l'attention ou un trouble du spectre autistique), son identification et la connaissance de ses liens avec le risque de survenue de troubles psychiatriques intercurrents à l'adolescence permettraient de mieux les prévenir. Les déficits de cognition sociale en sont un exemple typique. Le déficit de théorie de l'esprit de premier ordre (capacité à se représenter l'état mental d'une personne en adoptant son point de vue) constitue une caractéristique essentielle des troubles du spectre autistique, tandis que le défaut (déficit ou excès) de théorie de l'esprit de second ordre (capacité à se représenter les pensées d'une personne à propos de celles d'une troisième personne) est retrouvé dans les troubles psychotiques [38]. Il a ainsi été démontré que l'excès de théorie de l'esprit chez les enfants était un facteur de risque d'expériences psychotiques [39]. L'entraînement aux habiletés sociales ayant largement fait ses preuves dans les troubles du spectre autistique, la mise en place de ce type de stratégie en contexte de défaut de cognition sociale, quel que soit le trouble neurodéveloppemental, devrait permettre de diminuer le risque de psychose, d'autant plus que la thérapie cognitivo-comportementale a déjà fait ses preuves dans la diminution du risque, et qu'une approche ciblant une dimension telle que la cognition sociale, de manière transdiagnostique, représente également un bénéfice d'un point de vue socio-économique [13]. Par ailleurs, les troubles du neurodéveloppement sont des facteurs de risque de harcèlement à l'école, pour lesquels des interventions en milieu scolaire ont clairement démontré leur efficacité sur la réduction des troubles mentaux avec des tailles d'effet particulièrement importantes [40]. Enfin, le concept d'un terrain neurodéveloppemental commun à plusieurs pathologies sensibilisera le praticien à la nécessité de dépister d'autres troubles fréquemment comorbides, tels que l'épilepsie.

En prévention tertiaire

L'approche dimensionnelle neurodéveloppementale ouvre la voie à une évaluation personnalisée du fonctionnement et des besoins, en adaptant les traitements psychopharmacologiques, psychothérapeutiques et par neuromodulation externe (stimulation magnétique transcrânienne répétitive, stimulation transcrânienne à courant direct, ultrasons focalisés), à la spécificité neurodéveloppementale du patient (remédiation cognitive, rééducation en psychomotricité, etc.), quel que soit le diagnostic psychiatrique. L'intégration du paradigme neurodéveloppemental dans les soins devrait conduire au développement d'unités pour adolescents et jeunes adultes mêlant

psychiatres de l'enfant et de l'adulte, au sein d'équipes multidisciplinaires (incluant neuropsychologues, orthophonistes, psychomotriciens, orthoptistes, etc.), dans une approche holistique des soins qui dépasse la séparation rigide entre psychiatrie de l'enfant et de l'adulte, encore récemment réaffirmée dans la loi en France (Décret N° 2022-1264). Identifier le niveau de charge neurodéveloppementale associé à une pathologie permet d'abord de personnaliser les traitements, en privilégiant des doses plus faibles et une surveillance rapprochée des effets indésirables, étant donné la vulnérabilité cérébrale. De plus, la présence d'éléments neurodéveloppementaux, tels qu'un âge précoce de survenue des symptômes, ou des signes neurologiques mineurs, pourrait être prédictive d'une absence de réponse à une première ligne de traitement dans la schizophrénie ou la bipolarité, conduisant à une adaptation et un passage plus rapide à des molécules plus efficaces telles que la clozapine [22]. L'identification d'éléments neurodéveloppementaux permet également de proposer directement un séquençage du génome entier en cas de trouble psychiatrique majeur, dans le cadre du plan France médecine génomique 2025, conduisant possiblement à des diagnostics étiologiques, à la fois dé-stigmatisants et offrant la possibilité d'un conseil génétique aux familles.

L'approche neurodéveloppementale dans le cadre du programme de recherche PROPSY

Pour explorer si l'approche neurodéveloppementale pourrait redéfinir la stratification des troubles psychiatriques, il est essentiel de mener des études de cohortes étendues, longitudinales et transdiagnostiques. Le programme PROPSY, incarne cette ambition. Il se déploie à travers la cohorte *French Minds*, qui suivra des milliers de patients atteints de troubles psychiatriques parmi les plus invalidants : troubles bipolaires, dépressions majeures, schizophrénies et troubles du spectre de l'autisme. Au sein de cette cohorte de psychiatrie de précision, l'évaluation de la dimension neurodéveloppementale sera réalisée grâce à une approche combinant des évaluations cliniques détaillées de l'anamnèse neurodéveloppementale des patients, une évaluation des signes neurologiques mineurs, des analyses biologiques multiomiques, des mesures environnementales et de leur impact sur le neurodéveloppement, ainsi que des techniques d'imagerie cérébrale structurale, fonctionnelle, et de neurophysiologie. Cette approche permettra de mieux identifier les marqueurs neurodéveloppementaux en jeu et, potentiellement pour la première fois, de développer des scores multimodaux permettant de quantifier cette charge neurodéveloppementale de

manière individualisée. Cette démarche pourrait aboutir à une stratification plus fine des troubles psychiatriques, fondée sur des corrélats physiopathologiques précis, et ouvrir la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes, adaptées aux besoins individuels des patients.

Conclusion

La dimension neurodéveloppementale s'est progressivement imposée comme une approche transdiagnostique pertinente qui explique en partie le continuum existant entre les pathologies psychiatriques, et permet une meilleure compréhension de l'origine de l'hétérogénéité clinique au sein de chaque catégorie diagnostique. Cette dimension se caractérise par des critères anamnétiques et cliniques (exposition à des toxiques, infections néonatales, retards des acquisitions, âge précoce de survenue des symptômes, présence de signes neurologiques mineurs) et repose sur un substrat biologique cohérent en génomique, neuroanatomie et neurophysiologie, résultant d'anomalies précoces et tardives du développement du cerveau. L'identification de cette dimension ouvre la voie, aussi bien en clinique qu'en recherche, à des approches adaptées à l'échelle individuelle, dans une démarche de médecine personnalisée. ♦

SUMMARY

Neurodevelopment: a transnosographic dimension

The neurodevelopmental dimension represents a major challenge for the future of precision psychiatry. It provides a transdiagnostic framework, that allows for the redefinition of psychiatric disorders beyond traditional diagnostic categories, such as autism spectrum disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder, schizophrenia, and bipolar disorder. This model is based on the identification of deviations in brain developmental trajectories during critical periods of vulnerability. Using multimodal approaches that integrate clinical, biological, neuroimaging, and neurophysiological data, this framework aims to define an individualized neurodevelopmental burden, opening up new prospects for stratification and the development of personalized treatments tailored to each developmental profile. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre de France 2030 portant la référence ANR-22-EXPR-0013.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

RÉFÉRENCES

- Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders: the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin Neurosci* 2020 ; 22 : 65-72.
- Stigler SM. Darwin, Galton and the Statistical Enlightenment. Darwin, Galton and statistical enlightenment. *JR Stat Soc Ser A Stat Soc* 2010 ; 173 : 469-82.
- Casey BJ, Oliveri ME, Insel T. A neurodevelopmental perspective on the research domain criteria (RDoC) framework. *Biol Psychiatry* 2014 ; 76 : 350-3.
- Eberhard D, Billstedt E, Gillberg C. Neurodevelopmental disorders and comorbidity in young adults attending a psychiatric outpatient clinic. *Psychiatry Res* 2022 ; 313 : 114638.
- Fusar-Poli L, Brondino N, Politi P, et al. Missed diagnoses and misdiagnoses of adults with autism spectrum disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022 ; 272 : 187-98.
- Baselmans BML, Yengo L, Rheenen W van, et al. Risk in relatives, heritability, SNP-based heritability, and genetic correlations in psychiatric disorders: a review. *Biol Psychiatry* 2021 ; 89 : 11-9.
- Jonas RK, Montojo CA, Bearden CE. The 22q11.2 deletion syndrome as a window into complex neuropsychiatric disorders over the lifespan. *Biol Psychiatry* 2014 ; 75 : 351-60.
- Singh T, Poterba T, Curtis D, et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature* 2022 ; 604 : 509-16.
- Writing committee for the attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, bipolar disorder, et al. Virtual histology of cortical thickness and shared neurobiology in 6 psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry* 2021 ; 78 : 47-63.
- Newson JJ, Thiagarajan TC. EEG frequency bands in psychiatric disorders: a review of resting state studies. *Front Hum Neurosci* 2019 ; 12 : 521.
- Sasson NJ, Pinkham AE, Carpenter KLH, et al. The benefit of directly comparing autism and schizophrenia for revealing mechanisms of social cognitive impairment. *J Neurodev Disord* 2011 ; 3 : 87-100.
- Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2015 ; 16 : 620-31.
- Michelini G, Carlisi CO, Eaton NR, et al. Where do neurodevelopmental conditions fit in transdiagnostic psychiatric frameworks ? Incorporating a new neurodevelopmental spectrum. *World Psychiatry* 2024 ; 23 : 333-57.
- Donati G, Edginton T, Bardo A, et al. Motor-sensory biases are associated with cognitive and social abilities in humans. *Sci Rep* 2024 ; 14 : 14724.
- Van Overwalle F, Manto M, Cattaneo Z, et al. Consensus paper: cerebellum and social cognition. *The Cerebellum* 2020 ; 19 : 833-68.
- Ninomiya T, Isoda M. Dynamic spatial representation of self and others' actions in the macaque frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2024 ; 121 : e2403445121.
- Iftimovici A, Martinez G, Victor J, et al. Schizophrenia following early adolescence prodrome : a neurodevelopmental subtype with autism-like sensorimotor and social cognition deficits. *Schizophrenia Bull* 2025 : sbae202.
- Mallet J, Ramoz N, Le Strat Y, et al. Heavy cannabis use prior psychosis in schizophrenia : clinical, cognitive and neurological evidences for a new endophenotype? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017 ; 267 : 629-38.
- Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2014 ; 383 : 1677-87.
- Marín O. Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders. *Nat Med* 2016 ; 22 : 1229-38.
- Corponi F, Lefrere A, Leboyer M, et al. Definition of early age at onset in bipolar disorder according to distinctive neurodevelopmental pathways: insights from the FACE-BD study. *Psychol Med* 2023 ; 53 : 6724-32.
- Iftimovici A, Krebs E, Dalfin W, et al. Neurodevelopmental predictors of treatment response in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2024 ; 1-12.
- Rabah A, Le Boterff Q, Carment L, et al. A novel tablet-based application for assessment of manual dexterity and its components: a reliability and validity study in healthy subjects. *J NeuroEngineering Rehabil* 2022 ; 19 : 35.
- Cachia A, Borst G, Tissier C, et al. Longitudinal stability of the folding pattern of the anterior cingulate cortex during development. *Dev Cogn Neurosci* 2016 ; 19 : 122-7.
- Cachia A, Amad A, Brunelin J, et al. Deviations in cortex sulcation associated with visual hallucinations in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015 ; 20 : 1101-7.
- Cachia A, Cury C, Brunelin J, et al. Deviations in early hippocampus development contribute to visual hallucinations in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2020 ; 10 : 102.
- Wilkinson CL, Yankowitz LD, Chao JY, et al. Developmental trajectories of EEG aperiodic and periodic components in children 2-44 months of age. *Nat Commun* 2024 ; 15 : 5788.
- Caffarra S, Kanopka K, Kruper J, et al. Development of the alpha rhythm is linked to visual white matter pathways and visual detection performance. *J Neurosci* 2024 ; 44.
- Hirano Y, Uhlhaas PJ. Current findings and perspectives on aberrant neural oscillations in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2021 ; 75 : 358-68.
- Ahmad J, Ellis C, Leech R, et al. From mechanisms to markers: novel noninvasive EEG proxy markers of the neural excitation and inhibition system in humans. *Transl Psychiatry* 2022 ; 12 : 467.

31. Alexander DM, Dugué L. The dominance of global phase dynamics in human cortex, from delta to gamma. *eLife* 2024 ; 13 : RP100674.
32. Chaumette B, Grizenko N, Fageera W, et al. Correlation of the methylomic signature of smoking during pregnancy with clinical traits in ADHD. *J Psychiatry Neurosci* 2023 ; 48 : E390-9.
33. Iftimovici A, He Q, Jiao C, et al. Longitudinal MicroRNA signature of conversion to psychosis. *Schizophr Bull* 2023 ; sbad080.
34. Iftimovici A, Kebir O, Jiao C, et al. Dysmaturational longitudinal epigenetic aging during transition to psychosis. *Schizophr Bull Open* 2022 ; 3 : sgac030.
35. Marquand AF, Rezek I, Buitelaar J, et al. Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative models: beyond case-control studies. *Biol Psychiatry* 2016 ; 80 : 552-61.
36. Segal A, Parkes L, Aquino K, et al. Regional, circuit and network heterogeneity of brain abnormalities in psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2023 ; 26 : 1613-29.
37. Noble AJ, Adams AT, Satsangi J, et al. Prenatal cannabis exposure is associated with alterations in offspring DNA methylation at genes involved in neurodevelopment, across the life course. *Mol Psychiatry* 2025 ; 30 : 1418-29.
38. Isaksson J, Van't Westeinde A, Cauvet E, et al. Social cognition in autism and other neurodevelopmental disorders: a co-twin control study. *J Autism Dev Disord* 2019 ; 49 : 2838-48.
39. Clemmensen L, Os J van, Drukker M, et al. Psychotic experiences and hypertheory-of-mind in preadolescence: a birth cohort study. *Psychol Med* 2016 ; 46 : 87-101.
40. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Ayora M, et al. Assessment of school anti-bullying interventions: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr* 2021 ; 175 : 44-55.

TIRÉS À PART

A. Lefrere



**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org