

La psychiatrie : les enjeux pour les neurosciences intégratives

Guillaume DUMAS* & Jean-Arthur MICOULAUD-FRANCHI#

RÉSUMÉ. Cet article essaye d'aborder les enjeux des neurosciences intégratives pour la psychiatrie suivant une perspective nosographique et sémiologique. Il tente de mettre en parallèle la nécessité d'une approche multidimensionnelle avec une compréhension multi-échelles des mécanismes impliqués dans l'émergence des troubles mentaux. La première partie discute la place des neurosciences dans les processus de classifications des troubles mentaux, notamment dans la délimitation du normal et du pathologique, puis de la définition des différents troubles psychiatriques. La deuxième partie se tourne vers la place des neurosciences dans l'approche de la sémiologie des troubles mentaux, plus particulièrement sur les approches en variable latente et multi-échelles. En conclusion, tous ces enjeux sont confrontés à ceux plus éthique de la médecine.

Mots-clés : Psychiatrie, nosographie, sémiologie, biologie des systèmes, approche multi-échelles, socio-constructivisme, RDoC.

ABSTRACT. Psychiatry: Issues for Integrative Neuroscience. This article attempts to address the role of integrative neuroscience in modern psychiatry from nosographic and semiological perspectives. It attempts to compare the need for multidimensional approach with a multi-scale understanding of the mechanisms involved in the emergence of mental disorders. The first part discusses the place of neuroscience in the classification of mental disorders, notably in the delimitation of the normal and the pathological, then the definition of the various psychiatric disorders. The second part focuses on the place of neuroscience in the semiology of mental disorders, more particularly on latent variable and multi-scale approaches. In conclusion, all those issues are confronted with those more ethical of medicine.

Keywords: Psychiatry, nosography, semiology, systems biology, multi-scale approach, socio-constructivism, RDoC.

1 – INTRODUCTION

La manière d'aborder médicalement et scientifiquement les troubles psychiatriques a soulevé de nombreuses questions historiques, sociologiques, épistémologiques et philosophiques, et des débats entre différents modèles et

* Institut Pasteur, laboratoire de Génétique Humaine et Fonctions Cognitives — CNRS UMR 3571 Gènes, Synapses et Cognition, Institut Pasteur, Paris — Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, Paris — Centre de Bioinformatique, Biostatistique et Biologie Intégrative (C3BI, USR 3756 Institut Pasteur et CNRS), Paris, France.
guillaume.dumas<at>pasteur.fr.

Services d'explorations fonctionnelles du système nerveux, Clinique du sommeil, CHU de Bordeaux, Place Amélie Raba-Leon, 33076 Bordeaux, France. — USR CNRS 3413 SANPSY, CHU Pellegrin, Université de Bordeaux, France.

écoles de pensée psychiatriques (Aragona, 2009 ; Berrios, 1996 ; Clark, Cuthbert, Lewis-Fernandez, Narrow & Reed, 2017 ; Grinker, 1965 ; Kendler, 2008 ; Kendler, Zachar & Craver, 2011 ; Markova & Berrios, 2012). Ces réflexions denses et complexes donnent souvent l'impression que l'approche médicale et scientifique des troubles mentaux relèvent d'une sorte de dualité « ondes et corpuscule » psychiatrique et nécessiteraient des méthodologies spécifiques en comparaison aux troubles non-psychiatriques (Emrich & Hohenschutz, 1992). Ces méthodologies doivent en particulier être attentives aux processus de délimitation et de définition des troubles psychiatriques. Cet article propose d'aborder la manière dont les neurosciences peuvent étudier les troubles psychiatriques au regard des processus de délimitation et de définition nosologiques et sémiologiques des troubles psychiatriques. Il n'a pas pour objectif de questionner directement la légitimité des neurosciences en psychiatrie, ni de proposer une critique épistémologique de son pouvoir explicatif pour les phénomènes complexes que représentent les troubles mentaux, mais plutôt de proposer un état des lieux afin d'identifier les enjeux méthodologiques et scientifiques pour les neurosciences intégratives soulevés par le domaine psychiatrique. Dans une première partie, les considérations nosologiques seront abordées au regard des neurosciences. La nosologie concerne le schéma de classification imposé aux données cliniques et scientifiques pour délimiter les troubles de manière utile pour le savoir et la pratique. Sera donc analysée la place des neurosciences dans l'édification de ce schéma de classification. Dans une deuxième partie, les considérations sémiologiques seront abordées au regard des neurosciences. La sémiologie concerne l'évaluation clinique et l'organisation des signes et des symptômes afin d'entreprendre un raisonnement clinique menant à l'identification d'un trouble psychiatrique (Berrios, 1989 ; Beumont, 1992). Nous analyserons donc la place des neurosciences dans l'identification et l'organisation des signes et symptômes psychiatriques, mais aussi comment la psychiatrie questionne les neurosciences dans leur manière d'appréhender la cognition humaine.

2 – PLACE DES NEUROSCIENCES DANS LES PROCESSUS DE CLASSIFICATIONS DES TROUBLES MENTAUX

La construction des classifications contemporaines des troubles psychiatriques, en particulier le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) a soulevé de nombreux débats (American Psychiatric Association, 2013). La première partie de cet article explore comment les neurosciences ont participé à ce débat, en particulier au regard de la façon d'établir les frontières entre le normal et le pathologique, et de classer les signes et les symptômes dans différentes catégories de troubles.

Établir les frontières entre le normal et le pathologique et formaliser une classification des différents troubles demande d'évaluer précisément la fiabilité et la validité d'une telle démarche (Aragona, 2015) :

- la fiabilité fait référence au degré de désaccord entre les cliniciens quant à savoir si certains phénomènes doivent être considérés comme pathologiques ou non et au diagnostic psychiatrique ;
- la validité fait référence au degré d'association entre un trouble et un mécanisme physiopathologique sous-jacent.

Les premières classifications contemporaines, et en particulier les Critère de Recherche Diagnostique (*Research Diagnostic Criteria* ou RDC), visaient à établir des critères de diagnostic afin d'améliorer la fiabilité en psychiatrie (Spitzer & Endicott, 1978). Le projet RDC a été développé à la faculté de médecine de l'Université de Washington à St Louis. Les critères du groupe de St Louis sont également connus sous le nom de « critères de Feighner ». En effet, Feighner était l'auteur de l'article fondateur résumant les critères pour 15 troubles psychiatriques (Feighner *et al.*, 1972). Le développement du projet RDC a conduit aux révisions majeures du DSM-III (Wilson, 1993). Améliorer la fiabilité du diagnostic n'a cependant pas permis d'améliorer sa validité (Cuthbert, 2014 ; Kapur, Phillips & Insel, 2012). Ainsi, le projet récent des *Research Domain Criteria* (RDoC) a eu pour objectif de créer de nouvelles façons de classer les troubles mentaux basées sur des mécanismes neurobiologiques. Ces RDoC – avec un acronyme très proche du projet RDC – ont été développé à l'Institut National de Santé Mentale (NIMH) avec l'idée d'aboutir à un classement plus proche des mécanismes physiopathologiques sous-jacents des troubles psychiatriques (Cuthbert & Insel, 2013 ; Cuthbert, 2014). Ce projet a particulièrement été porté par Thomas Insel alors président du NIMH et représentait un enjeu politique de structuration des recherches futures dans le domaine psychiatrique.

Dans ce contexte, la construction des classifications contemporaines des troubles psychiatriques nécessite des critères opérationnels pour réduire les désaccords entre les cliniciens quant à savoir si un phénomène est pathologique ou non (fiabilité) et pour s'assurer qu'il est déterminé par un mécanisme physiologique sous-jacent altéré (validité). Nous allons voir la place des neurosciences dans la définition de ces critères, tout en gardant à l'esprit que les neurosciences ne sont pas la seule discipline scientifique nécessaire pour améliorer la fiabilité et la validité du domaine psychiatrique.

2.1 - Place des neurosciences dans la délimitation du normal et du pathologique

Les RDC n'ont pas défini de critères opérationnels, mais soulignaient que le tableau clinique n'incluait pas seulement les signes et symptômes (Feighner *et al.*, 1972), et que la limite entre le normal et le pathologique devrait être déterminée par des caractéristiques autres que seulement les aspects sémiologiques. En 1978, Spitzer et Endicott ont proposé une liste détaillée de critères opérationnels (Spitzer & Endicott, 1978). Ce sont les critères opérationnels les plus détaillés connus pour fixer les limites entre le normal et le pathologique. Ces critères ont servi de base aux critères réduits publiés dans le DSM suivant (pour revue, voir Micoulaud Franchi, Quiles *et al.*, in Press). La logique de ces critères est d'avoir défini la délimitation du normal et du pathologique quasiment indépendamment des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, qui ne doivent être que supposés mais pas nécessairement établis (Spitzer & Endicott, 1978). Les critères premiers pour définir cette délimitation appartiennent au domaine des conséquences du trouble : le handicap.

Cette conception est celle proposée par Jérôme Wakefield et que l'on retrouve également dans la définition du trouble dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux III (American Psychiatric Association, 1980). Wakefield a en effet proposé une théorie pour délimiter le normal et la pathologique, appelée l'Analyse de Dysfonction Préjudiciable (*Harmful Dysfunction Analysis* ou HDA) (Wakefield, 1992, 2007). Ainsi, un trouble psychiatrique est considéré comme une modification du fonctionnement cérébral et mental associée à une répercussion sur les activités du sujet (un préjudice, notion rattachée à celle de « handicap »).

Wakefield avance que

« l'accent est mis sur "TROUBLE" plutôt que sur "MENTAL", car ce sont les questions autour du concept de trouble pathologique (DISORDER) qui provoquent les débats les plus vifs dans le champ de la santé mentale. »

Il soutient alors que le trouble est à la frontière entre fait biologique et valeur sociale.

« Il y a trouble pathologique dès lors que se produit, chez une personne, une défaillance de ses mécanismes internes à réaliser les fonctions pour lesquelles ils ont été façonnés par la nature, et que cette défaillance affecte de manière préjudiciable le bien-être de la personne tel qu'il est caractérisé par les valeurs et les considérations sociales. » (Wakefield, 2012, p. 128).

Cette position rappelle en partie l'approche de Canguilhem qui indique que l'on peut en médecine étudier scientifiquement un trouble, bien que la limite entre l'état normal ou pathologique ne puisse être définie uniquement scientifiquement.

« On peut pratiquer objectivement, c'est à dire impartialement, une recherche dont l'objet ne peut être conçu et construit sans rapport à une qualification positive et négative, dont l'objet n'est donc pas tant un fait qu'une valeur. » (Canguilhem, 1966, p. 157).

Chez Wakefield, cela est opérationnalisé de la manière suivante :

« nous pouvons fixer le concept de trouble mental de la manière suivante : un état est un trouble mental si est seulement si :

- (a) cet état produit un certain préjudice ou prive la personne d'un bénéfice au regard des attentes de la culture à laquelle elle appartient (critère évaluatif), et
- (b) cet état résulte d'une incapacité d'un certain mécanisme mental à réaliser sa fonction naturelle, où par fonction naturelle entendons un effet qui fait partie de l'explication évolutionniste de l'existence et de la structure du mécanisme mental en question (critère explicatif). » (Wakefield, 2012, p.169).

Le DSM-III proposera une définition du trouble mental proche du modèle HDA.

« Chaque trouble mental est conçu comme un syndrome ou un ensemble cliniquement significatif, comportemental ou

psychologique, survenant chez un individu et typiquement associé à un symptôme de douleur (détresse) ou à un handicap dans l'un, au moins, des principaux domaines du fonctionnement (incapacité). De plus, on postule implicitement qu'il y a un dysfonctionnement comportemental, psychologique ou biologique » (American Psychiatric Association, 1980, p. 9).

Cette définition sera reprise dans le DSM-5 avec cependant une inversion de la priorité, en mettant en premier le pôle « physiologique » puis en second le pôle « préjudice » :

« Un trouble mental est un syndrome caractérisé par une perturbation cliniquement significative de la cognition d'un individu, de sa régulation émotionnelle ou de son comportement, et qui reflète l'existence d'un dysfonctionnement dans les processus psychologiques, biologiques ou développementaux sous-tendant le fonctionnement mental. Les troubles mentaux sont le plus souvent associés à une détresse ou une altération importante des activités sociales, professionnelles ou des autres domaines importants du fonctionnement. » (American Psychiatric Association, 2013, p. 22).

Bien que le souhait du DSM-5 ait été d'afficher une priorité sur le pôle « physiologique », la structure des définitions des différents DSM affiche clairement les deux pôles proposés par Wakefield : le pôle « préjudice » et le pôle « physiologique ». Elles ont le mérite de déterminer exactement la partie factuelle (naturaliste) et la part des jugements de valeur (normativiste) dans la définition d'une maladie, et en l'occurrence d'un trouble psychiatrique. Il est intéressant de noter que ces définitions peuvent s'inscrire d'une certaine façon dans la continuité de la pensée de Claude Bernard, qui soulignait que les frontières entre le normal et le pathologique ne peuvent être définies uniquement sur la base de la physiologie (pour revue, voir Micoulaud-Franchi, Quiles & Masson, 2017). Cette délimitation est établie en premier lieu sur les facteurs cliniques et épidémiologiques relatifs au handicap ou au handicap futur si aucune thérapie n'est commencée (Weinberger & Goldberg, 2014). Les marqueurs physiopathologiques existent mais sont définis dans un deuxième temps pour refléter un processus de la maladie expliquant le handicap ou l'évolution vers le handicap. Ainsi, pour Claude Bernard, il n'y a pas de physiopathologie sur laquelle on identifierait les maladies.

« Il faut reconnaître qu'il n'y a qu'une science et que l'état pathologique n'est qu'une déviation de l'état normal ou physiologique. [...] Par conséquent, les lois qu'il faut chercher en physiologie sont des lois qui renferment à la fois l'état normal et l'état pathologique ; c'est alors seulement que ce sera la vraie science biologique. Autrement nous n'avons encore que des fragments. La santé et la maladie ne sont que des expressions différentes d'une même loi. » (Bernard, 1867, p. 269).

Et de continuer

« il est très difficile, sinon impossible, de poser les limites entre la santé et la maladie, entre l'état normal et l'état

anormal. D'ailleurs, les mots santé et maladie sont très arbitraires. Tout ce qui est compatible avec la vie est la santé ; tout ce qui est incompatible avec la durée de la vie et fait souffrir est maladie. (La définition de la maladie a épuisé les définisseurs.). » (Bernard, 1867, p. 270).

Ainsi, tout en affirmant la physiologie comme le fondement de la médecine, il proposait aussi un caractère « arbitraire » des termes de santé et maladie tout en mettant de côté étonnamment la question de la définition de la maladie (Lemoine, 2014 ; Giroux, 2010 ; Micoulaud Franchi, Amad *et al.*, In Press).

Cette primauté de la clinique, et des répercussions sur les activités du sujet, sur le physiologique pour délimiter le normal et le pathologique, peut conduire à confondre le concept de trouble mental de celui de handicap. Le DSM-5 le souligne dans son introduction.

« Dans le système élaboré par l'OMS, la Classification Internationale des Maladies (CIM) couvre tous les troubles et les maladies, tandis que la Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé (CIF), elle, propose une classification générale du handicap. [...] Toutefois, en l'absence de marqueurs biologiques clairs et de mesures cliniquement utiles pour apprécier la sévérité dans de nombreux troubles mentaux, il n'a pas été possible de séparer complètement les expressions symptomatiques normales et pathologiques contenues dans les critères diagnostiques. » (American Psychiatric Association, 2013, p. 23).

Cela ne signifie pas pour autant que les marqueurs physiopathologiques sont inutiles, mais plutôt que ces marqueurs sont la conséquence d'un raisonnement clinique et épidémiologique sur les répercussions du trouble. La recherche de ces marqueurs, notamment par les neurosciences, reste essentielle pour mieux relier les maladies aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents, et participer au projet de médecine scientifique de Claude Bernard (McGorry *et al.*, 2014), mais ne doit pas faire oublier l'importance de prendre en compte une évaluation rigoureuse de la clinique et des répercussions sur les activités lors de leur établissement.

L'approche de Wakefield ou du DSM, ni tout à fait constructiviste, ni tout à fait objectiviste, fondée sur la notion de dysfonctionnement préjudiciable, bien qu'élégante, soulève plusieurs enjeux pour les neurosciences :

- le premier enjeu concerne l'identification des fonctions cérébrales pouvant entraîner un préjudice. La notion de fonction est renvoyée à une conception évolutionniste chez Wakefield. Cependant, les neurosciences évolutionnistes peuvent-elles être considérées comme le seul fondement du pôle « biologique » de la psychiatrie ? Se pose donc la question de la méthode pour isoler les mécanismes cognitifs et cérébraux pertinents pouvant être dysfonctionnels et conduire à un trouble psychiatrique ;
- le deuxième enjeu est l'établissement d'un modèle unifié, cohérent et consensuel du fonctionnement cérébral qui permette d'expliquer de manière intégrée la sémiologie complexe et intriquée observée chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique ;

- le troisième enjeu concerne les critères évaluatifs et non explicatifs. Bien que les critères explicatifs aient été les plus discutés, les critères du pôle « social » et la notion de préjudice soulèvent également des questions. Comment en effet définir de manière opérationnelle la notion de préjudice, et comment établir des outils d'évaluation et de mesure du préjudice qui soient pertinents par rapport à l'étage explicatif et par rapport aux outils d'évaluation des neurosciences ? Des méthodologies provenant d'autres domaines que celui des neurosciences ne seraient-elles pas utiles également et à intégrer dans le cadre d'une approche transdisciplinaire ?

2.2 - Place des neurosciences dans la définition des différents troubles psychiatriques

Les critères opérationnels de validité ont été définis par Robins et Guze (1970), par Spitzer et Endicott (1978), puis par Kendler (1990) et par le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) (pour revue, voir Micoulaud Franchi, Quiles *et al.*, In Press). La validité a été abordée en définissant des critères qui garantissent la possibilité que différents mécanismes physiopathologiques sous-jacents existent en regard des différents troubles. Les données des neurosciences font partie de ces critères importants mais ne sont pas les seules pour assurer une classification valide. Classer les différents troubles est en effet un processus très complexe impliquant des facteurs épidémiologiques, sémiologiques, pronostiques, thérapeutiques, économiques et génétiques (Keshavan & Ongur, 2014 ; Stein, 2014; Micoulaud Franchi *et al.* In press). Ainsi, Spitzer et Endicott (1978) avaient identifié les validateurs suivants :

- sémiologie clinique ;
- évolution clinique ;
- réponse traitement ;
- incidence familiale ;
- étiologie.

Cette démarche s'inscrit dans la volonté d'augmenter la validité des critères du DSM-5 au regard de ceux du DSM-III centrés sur la fiabilité. L'introduction du DSM-5, dans une section intitulé « Approche diagnostique dimensionnelle » soulignait que

« en lien avec les recommandations qui ont été faites pour modifier la structure des chapitres du DSM-5, les membres du groupe chargés de l'étude des spectres diagnostiques ont examiné si des validateurs scientifiques étaient susceptibles de justifier de nouveaux regroupements possibles de troubles associés au sein de la structure catégorielle existante. Onze de ces indicateurs ont été définis pour remplir ce but [...]. Ces indicateurs ont été utilisés par les membres de la Task Force et des groupes de travail comme autant de règles empiriques pour aider à la prise de décision quant à la meilleure manière de

regrouper les troubles, tout en maximisant leur validité et leur utilité clinique :

- le fait de partager des substrats neuronaux ;
- les traits familiaux ;
- les facteurs de risque génétiques ;
- les facteurs spécifiques de risque environnemental ;
- les biomarqueurs ;
- les antécédents au niveau du tempérament ;
- la présence d'anomalies dans le fonctionnement émotionnel ou cognitif ;
- la similarité symptomatique ;
- l'évolution de la maladie ;
- le haut degré de comorbidité ;
- la similarité dans la réponse au traitement. » (American Psychiatric Association, 2013, p. 13).

Ce processus de classification des troubles est en accord avec la théorie de la cohérence de la vérité qui postule que les meilleures catégories diagnostiques que nous avons sont celles qui sont étroitement liées à d'autres choses que nous connaissons (Kendler, 2015). Il est postulé cependant implicitement que tous ces facteurs de validité externe devraient tendre à être intégrés dans un processus physiopathologique unifié dans lequel les neurosciences joueraient un rôle central, mais, là encore, non pas comme facteur de raisonnement premier, mais plutôt secondaire dans le processus de délimitation des différentes catégories nosographiques. Fondamentalement, le processus de classification de tout type de maladie doit prendre en compte la nature multifactorielle et complexe des modèles explicatifs en médecine, qui nécessite une approche non simplement centrée sur les neurosciences (Stein, 2014). Le réductionnisme biologique est en effet moins fructueux que le pluralisme explicatif dans la plupart des troubles psychiatriques et non psychiatriques (Keshavan & Ongur, 2014).

Cependant, la question soulevée par le DSM-5 est de savoir si une classification fondée sur les catégories est la meilleure façon de décrire les mécanismes physiopathologiques multifactoriels et complexes impliqués dans les troubles psychiatriques et de fournir un cadre unifié par les neurosciences. Et bien que le DSM-5 ait discuté d'une approche dimensionnelle par l'intermédiaire de cette réflexion sur les validateurs, il est resté un système de classification catégorielle. Dans ce contexte, le projet RDoC propose un changement de paradigme et renoue d'une certaine façon avec l'audace nosologique des pionniers du modèle des RDC. Cependant, le paradigme de RDoC déplace l'heuristique de la cohérence de la vérité au niveau neurobiologique (Phillips, 2014), en accord avec l'approche traditionnelle de la recherche translationnelle (Frances, 2014). Les RDoC ne prennent en effet pas comme point de départ la vision traditionnelle des troubles comme des ensembles de signes et symptômes basés sur des descriptions cliniques pour lesquelles des validateurs sont requis (Cuthbert & Insel, 2013). Au contraire, les RDoC considèrent comme point de départ les mécanismes neurobiologiques et la validité du point de vue du dysfonctionnement

physiopathologique. Ainsi, il ne s'agit pas de catégoriser les signes et les symptômes, mais plutôt de proposer un cadre dimensionnel dans lequel les différentes fonctions du cerveau sont considérées et de supposer que l'une ou plusieurs de ces dimensions pourraient être altérées. Dans les termes de Thomas Insel, les RDoC répondent au fait que « le cerveau vient en premier » ("*Brain comes first*"). Cette notion d'origine y est présentée non seulement sur le plan causal mais aussi développemental, avec notamment l'idée que des marqueurs biologiques peuvent précéder l'apparition de symptômes psychiatriques (e.g. avec la schizophrénie ; McGlashan & Hoffman, 2000).

Le projet RDoC, d'abord présenté comme un projet de recherche complémentaire au système DSM, est en fait un projet institutionnel de recherche translationnelle dont le développement est conditionné par sa capacité à stimuler la recherche psychiatrique avant tout. L'objectif en effet est de

« développer, à des fins de recherche, de nouvelles manières de classer les troubles mentaux basées sur les dimensions de comportements observables et de mesures neurobiologiques. » (Insel *et al.*, 2010).

Les catégories diagnostiques issues de l'histoire de la clinique psychiatrique laissent place à des « domaines » correspondant au fonctionnement du cerveau. La structure générale du projet RDoC est basée sur une matrice bidimensionnelle constituée de colonnes et de lignes. Les colonnes forment des « unités d'analyse » permettant une analyse stratifiée depuis l'analyse moléculaire et génétique jusqu'à l'analyse comportementale et subjective :

- gènes ;
- molécules ;
- cellules ;
- circuits ;
- physiologie ;
- comportement ;
- vécu personnel.

Est également identifiée une 8^e colonne à laquelle sont reliées ces unités d'analyse. Cette 8^e colonne constitue les « paradigmes », c'est-à-dire des méthodes d'étude ou de mesure de ces unités d'analyses. Les lignes de la matrice forment 5 grands domaines basés sur le fonctionnement cérébral et cognitif :

- le système d'éveil (« arousal »), le sommeil et le cycle circadien, qui correspondent aux circuits neuronaux, avec en particulier la formation réticulée, impliquée dans la régulation de la balance énergétique et du sommeil ;
- le système cognitif, qui correspond aux circuits neuronaux, en particulier corticaux-corticaux, avec les cortex frontal, cingulaire dorsal et pariétal dorsal, impliqués dans les grandes fonctions cognitives (attention, mémoire, perceptions, langage, fonctions exécutives) ;

- les systèmes de valence positive et négative, qui correspondent aux circuits neuronaux, en particulier corticaux-sous corticaux avec l'amygdale, le striatum, le cortex préfrontal médial et latéral, impliqués dans la réponse aux stimuli motivationnels (positifs) et aux circuits neuronaux impliqués dans la réponse aux stimuli aversifs / stressants (négatifs) ;
- le système des processus sociaux, qui correspond aux circuits neuronaux, impliquant notamment le réseau neuronal par défaut avec la jonction temporo-pariétale, le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal ventro-médial, impliqués dans les réponses aux stimuli interpersonnels.

À l'intérieur de chacun de ces grands domaines, ont été identifiés différents construits (comme l'attention pour les processus cognitifs). Chaque domaine et chaque construit ont été identifiés grâce à leur validité à la fois sur le plan cognitif et comportemental (c'est-à-dire au niveau des données des sciences de la cognition) et sur le plan cérébral (c'est-à-dire au niveau des données des neurosciences et des structures et circuits neuronaux sous tendant la cognition et les comportements).

Cette logique à l'œuvre dans le projet des RDoC a été créée avec la volonté d'augmenter la validité scientifique des diagnostics psychiatriques, en attribuant un fondement neurobiologique à chaque trouble psychiatrique diagnostiqué, et de réaliser ainsi une classification qui serait considéré comme « valide ». Les RDoC insistent donc sur le niveau d'explication neuroscientifique. La **Figure 1** propose de résumer cette approche multidimensionnelle et multi-échelles. Cependant, nous avons souhaité y rajouter une dimension sociale afin d'indiquer la place nécessaire et importante des aspects non purement basés sur les neurosciences (comme les facteurs épidémiologiques, sémiologiques, pronostiques, thérapeutiques ou économiques) dans la délimitation du normal et pathologique et des différentes catégories diagnostiques entre elles. Ainsi, les discussions nombreuses sur la validité et la précision scientifique des entités diagnostiques en psychiatrie au regard des neurosciences ne doivent pas faire sous-estimer la pertinence et l'utilité clinique de l'approche pratique et clinique portée par le DSM, la réflexion médicale psychiatrique se situant d'une certaine manière à l'interface entre le modèle des RDoC (fondé essentiellement sur les neurosciences) et celui du DSM (portant intrinsèquement une approche clinique) (Micoulaud Franchi, Geoffroy, Amad & Quiles, 2015 ; Micoulaud Franchi & Quiles, 2014). De plus, une mise en perspective est possible avec les validateurs du DSM-5 que nous avons vus préalablement, et qui proposait une approche dimensionnelle au sein de cette classification qui est restée cependant catégorielle.

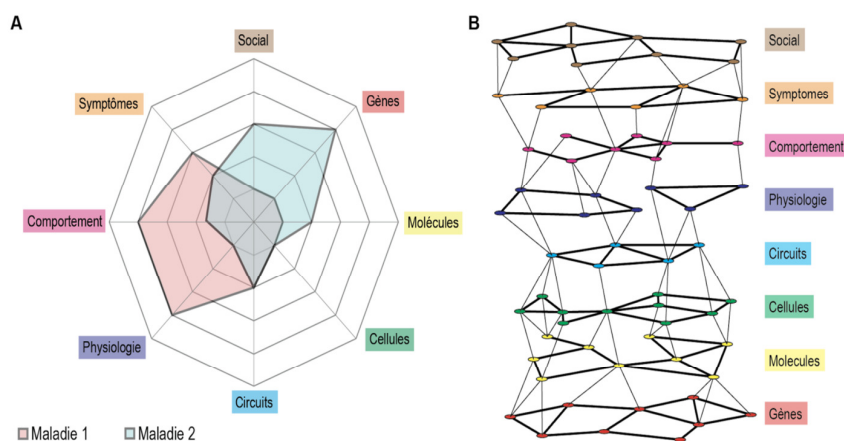


Figure 1

Entre nosographie multidimensionnelle et mécanismes multi-échelles

Les différentes dimensions représentées sur cette figure sont celles des *Research Domain Criteria (RDoC)* auxquelles a été ajoutée la dimension sociale (Cuthbert, 2014 ; Insel *et al.*, 2010).

A) Profils de validateurs multidimensionnels permettant de délimiter les différents troubles / maladies entre eux. Les symptômes psychiatriques ne sont qu'une des dimensions pour décrire et valider les catégories nosographiques. Les neurosciences donnent accès à toute une gamme de validateurs mais leur discriminabilité dans le cas des troubles mentaux demeure encore faible comparée à des instruments cliniques basés sur les symptômes et les comportements. La dimension sociale correspond aux aspects sociétaux nécessaires à la délimitation du normal et du pathologique et des différentes catégories diagnostiques entre elles.

B) Approche multi-échelles des mécanismes sous-jacents aux troubles mentaux. Les neurosciences intégratives et la biologie des systèmes offrent une multitude de nouvelles échelles sur lesquelles travailler pour cerner ces mécanismes. L'échelle sociale, au-dessus, propose une grille de lecture sur les contraintes interactionnelles des patients, mais aussi sur celles des thérapeutes.

L'approche dimensionnelle soulève plusieurs enjeux importants :

- le premier enjeu concerne la continuité du normal et pathologique : Comment peuvent être délimités le normal et le pathologique depuis le seul point de vue des neurosciences ? En d'autres termes, comment situer le seuil pour considérer une fonction cognitive et cérébrale (identifiée par les domaines et les construits) comme pathologique (Stein, 2014) dans la mesure où cette délimitation implique en médecine la notion de répercussions sur les activités actuelles ou futures ;
- le deuxième enjeu concerne la l'approche transnosographique : une même dimension reliée à un mécanisme neurobiologique peut-elle être abordée de manière similaire dans deux troubles psychiatriques différents ? En d'autres termes, un mécanisme neurobiologique peut-il être abordé indépendamment de l'altération des autres mécanismes dans la mesure où les activités cérébrales et cognitives sont intimement liées

entre-elles ? L'enjeu en effet dans la matrice bidimensionnelle des RDoC n'est pas tant de remplir les cases de la matrice mais plutôt de trouver les relations entre les différents domaines et construits (et les différents niveaux des unités d'analyse) afin de répondre au défi translationnel que se propose d'établir les RDoC, pour comprendre les interactions et dynamiques qui ont lieu au niveau cognitif et cérébral chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique ;

- le troisième enjeu concerne les liens entre la dimension neurobiologique étudiée et les symptômes et signes clinique reliés : quel lien établir entre la sémiologie clinique et les dimensions étudiées ? En d'autres termes, comment va être enrichie la clinique de l'approche proposée par les RDoC ?

Ainsi, la question à poser maintenant est de savoir si l'apport des neurosciences pour la psychiatrie n'est pas plus à situer dans le domaine de la sémiologie et des manifestations cliniques propres aux troubles mentaux que dans celui de la nosologie.

3 – PLACE DES NEUROSCIENCES DANS L'APPROCHE DE LA SÉMIOLOGIE DES TROUBLES MENTAUX

L'approche de la sémiologie clinique en psychiatrie a soulevé moins de débats que la construction des classifications contemporaines des troubles psychiatriques. Pourtant, des discussions récentes montrent l'intérêt des neurosciences dans l'abord de la psychiatrie à son niveau sémiologique. La deuxième partie de cet article explore comment les neurosciences participent à ce débat en offrant un changement de point de vue sur la manière de décrire et expliquer les signes et symptômes psychiatriques.

En effet, comme indiqué dans le DSM-III, la distinction entre les troubles « physiques » (non psychiatriques) et « mentaux » (psychiatriques) ne repose pas sur des mécanismes physiopathologiques supposés différents (biologiques versus psychologiques) mais sur le fait que les manifestations cliniques sont principalement et primordialement cognitives, émotionnelles et comportementales conduisant à une expérience intérieure modifiée de soi, des autres ou du monde. L'identification de ces manifestations mentales est donc un enjeu central de la psychiatrie pour laquelle les symptômes et signes sont considérés comme « l'unité d'analyse » qui doit être saisie pour établir un diagnostic psychiatrique (Markova & Berrios, 2009). Cependant, les discussions sur ce qu'est un signe ou un symptôme en psychiatrie, et sur la façon de les recueillir de manière fiable et valide, n'ont pas suivi la réflexion sur les aspects nosologiques de la psychiatrie (Markova & Berrios, 2009 ; Nordgaard, Sass & Parnas, 2013).

Les discussions sur l'élaboration du DSM-III ont porté sur l'opérationnalisation des critères afin d'améliorer la fiabilité de l'évaluation des symptômes et signes psychiatriques et donc du diagnostic (Spitzer, 1983). Dans la suite du projet des RDC, le DSM-III considérait que la première étape de la médecine scientifique était l'examen clinique des patients qu'il s'agissait d'améliorer. Malheureusement, la liste des critères du DSM est devenue la référence pour les termes sémiologiques en psychiatrie, réduisant ainsi et simplifiant le corpus des signes et des symptômes étudiés (Andreasen, 2007 ;

Parnas, Sass & Zahavi, 2012). De plus, l'organisation du corpus de signes et de symptômes reposait sur des catégories nosologiques et non sur des mécanismes physiopathologiques supposés sous-jacents.

Cette subordination de la sémiologie à la nosologie peut être utile étant donné les aspects historiques de la clinique psychiatrique. Wakefield a appelé cela la « validité conceptuelle » des signes et des symptômes. La validité conceptuelle a permis à la communauté psychiatrique de délimiter progressivement les domaines de manifestations cliniques considérés comme des troubles (Wakefield, 2014). Mais plutôt que de constituer une première étape pour tester la théorie de la maladie, l'analyse sémiologique a fini par jouer un rôle secondaire dans la catégorisation des troubles psychiatriques. Ainsi, en psychiatrie, la recherche des symptômes et des signes a tendance à être influencée par la catégorie de troubles (Fellowes, 2017 ; Peyre, 2018). Cela signifie également que les symptômes et les signes en psychiatrie tendent à contenir *de facto* les frontières entre le normal et le pathologique, et la classification du trouble. Comme Berrios l'a souligné

« le modèle DSM-III en deux étapes, selon lequel la reconnaissance des symptômes et des maladies sont des processus cognitifs indépendants, n'a pas fonctionné. [...] L'hypothèse de la maladie contrôle absolument la façon dont les symptômes mentaux sont capturés et reconnus. » (Berrios, 2013).

Cependant le projet des RDoC a renversé le rapport et peut être considéré comme une tentative de réorganiser la classification des symptômes et des signes psychiatriques sur la base des mécanismes neurobiologiques sous-jacents et non sur la base de la classification historique des troubles. Aragona (2015) a clairement mis en évidence ce point.

« Le DSM-III néo-kraepelinien et le DSM-5 sont tous deux fondés sur la même hypothèse de validité : les descriptions cliniques provisoires [...] seront pleinement validées lorsque certains facteurs neurobiologiques spécifiques seront « découverts » confirmant que la description clinique correspond bien à une maladie neurobiologique. [...] Le projet RDoC, considéré comme l'approche étiopathogénique la plus prometteuse dans les débats actuels, partage avec les autres approches étiopathogéniques un tournant révolutionnaire. Alors que dans l'approche néo-kraepelinienne, la recherche de validation devrait passer du trouble défini de façon clinique à la découverte de leur étiologie, dans les approches étiopathogéniques, la direction devrait provenir de dysfonctionnements « subpersonnels » (gènes, processus cérébraux ou mécanismes cognitifs) à l'image clinique qui en résulte. [...] [Ces deux modèles] considèrent les pathologies mentales comme des entités biomédicales résultant d'un dysfonctionnement des processus physiologiques ; par conséquent, la différence est juste dans la direction de l'entreprise de découverte, à savoir du syndrome à la physiopathologie sous-jacente dans les DSM, de la physiopathologie aux syndromes résultants dans les approches étiopathogéniques. » (Aragona, 2015, p. 39-40).

Ainsi, le projet RDoC peut être vu davantage comme un projet sémiologique que comme un projet nosologique (Micoulaud Franchi, Quiles & al., In Press). Le changement de paradigme entre les RDC et les RDoC est donc un renversement du lien entre les descriptions cliniques et la physiopathologie. Se pose donc la question de la place des neurosciences dans l'identification et l'organisation des signes et symptômes psychiatriques. Deux principaux points de vue sont retrouvés dans la littérature : le modèle de la variable dite "latente", c'est-à-dire le modèle médical traditionnel, qui considère les manifestations cliniques comme le reflet d'un mécanisme physiopathologique sous-jacent ; et le modèle de réseau dit "causal", dans lequel les signes et les symptômes ont leurs propres relations causales.

3.1 - Place des neurosciences suivant une approche en variable latente de la sémiologie psychiatrique

Les symptômes et les signes en médecine sont traditionnellement considérés comme un indicateur d'une variable latente (Belzung, Billette de Villemeur, Lemoine & Camus, 2010). Une variable latente est une variable qui n'est pas directement observée mais plutôt déduite d'autres variables observées. Cette variable latente est considérée comme liée à un mécanisme physiopathologique et donc comme la cause de la manifestation sémiologique. Les signes et les symptômes sont considérés comme des éléments indépendants des autres signes et symptômes et du contexte mais dépendants du substrat physiologique causal à identifier. Les neurosciences ont dans ce contexte un rôle majeur à jouer pour identifier les substrats neurobiologiques sous-jacents aux manifestations cliniques en psychiatrie. Cependant, il s'agit d'un enjeu méthodologique pour plusieurs raisons :

- le premier enjeu est la mise à disposition d'un cadre de fonctionnement neurobiologique cohérent, consensuel et pratique pour appréhender les manifestations cliniques (Donen & Kelly, 1956) ;
- le deuxième enjeu est de tenir compte de la nature qualitative et subjective des signes et symptômes (Nordgaard *et al.*, 2013).

L'enjeu pour les neurosciences est donc de proposer un cadre interprétatif cohérent et consensuel pour les manifestations psychiatriques permettant d'en fournir une explication en terme neurobiologique mais également psychologique (Kendler, 2008). Une approche optimiste et matérialiste pourrait considérer que le développement des sciences cognitives et des neurosciences dans le domaine de l'expérience de soi et des mécanismes neurophysiologiques associés annonce la possibilité d'organiser les symptômes et les signes sur la base des neurosciences. Chalmers l'a appelé un « matérialisme de type C » (Chalmers, 2010). Ce matérialisme postule que si les lois de la physique actuelle ne permettent pas encore l'exploration complète des symptômes psychiatriques, il n'y a pas de hiatus explicatif *a priori* sur les deux types de données. Selon ce point de vue, la conviction est forte qu'un jour le développement des neurosciences nous permettra de rendre compte entièrement de l'expérience strictement en termes neurophysiologiques. Une approche moins matérialiste, proche du projet neurophénoménologique (Gallagher & Brosted Sorensen, 2006 ; Varela, 1996), impliquerait de décrire

les signes et les symptômes sur la base de leurs aspects qualitatifs / subjectifs et d'évaluer leurs corrélats neurophysiologiques sur la base de contraintes réciproques, dans lequel les aspects qualitatifs / subjectifs et les données neurophysiologiques s'informent mutuellement (Kendler, 2008 ; Varela, 1996). À ce niveau, il est important de préciser qu'il existe différentes approches visant à intégrer les données en première et en troisième personne qui pourraient être utilisées dans le domaine psychiatrique (Gallagher & Brosted-Sorensen, 2006) :

- la neurophénoménologie (Varela, 1996), qui d'une part considère les données produites par les comptes rendus de l'expérience subjective comme dignes d'intérêt scientifique (Froese, Gould et Seth, 2011 ; Petitmengin et Bitbol, 2009), et d'autre part propose de relier ces données subjectives (dites en « première personne ») aux données des neurosciences (dites en « troisième personne ») dans une relation de « contrainte mutuelle » ;
- la « back-loaded phenomenology » (Braddock, 2001), qui consiste à utiliser de précédents résultats de travaux expérimentaux en neurosciences cognitives pour une analyse phénoménologique et ainsi ré-interpréter les résultats dans ce nouveau cadre conceptuel. Cependant cette modalité ne permet pas d'envisager la place de la phénoménologie dans la démarche expérimentale ;
- la « front-loaded phenomenology » (Gallagher, 2003), qui consiste à guider la réalisation du protocole expérimental par des conceptions phénoménologiques. Les descriptions phénoménologiques de l'expérience vécue dans la schizophrénie ont notamment permis de justifier des protocoles expérimentaux, dont les résultats sont venus confirmer la validité des descriptions cliniques phénoménologiques (Uhlhaas & Singer, 2006).

À ces trois types, il faut aussi ajouter la « phénoménologie générative » (Varela, 1999), continuité du projet neurophénoménologique qui intègre la deuxième personne. Ici il est non seulement question d'utiliser les « contraintes génératives mutuelles » entre l'expérience subjective et les données de neurobiologiques (Olivares, Vargas, Fuentes, Martinez-Pernia & Canales-Johnson, 2015), mais également d'intégrer la dimension socio-constructiviste de la cognition humaine. Varela (1999) insiste sur le fait que « la conscience est une affaire publique » ("Consciousness is a public matter") et que notre interprétation cognitive du monde, tant en tant que participant qu'expérimentateur, est façonnée par l'interaction sociale avec les autres. Cette dernière approche est particulièrement importante en psychiatrie puisque les catégories nosographiques et les définitions des symptômes ou signes cliniques forment des structures interprétatives déterminées par les aspects historiques de la discipline et réifiées dans les consensus d'experts internationaux. D'ailleurs le DSM-5 souligne qu'il s'agit d'

« une classification médicale des troubles, et en tant que telle, elle doit être conçue comme un schéma cognitif historiquement déterminé. » (American Psychiatric Association, 2013, p. 10).

Par ailleurs, le recueil clinique des signes et symptômes en psychiatrie est éminemment un processus d'interaction sociale qui contraint la manière dont sera exprimée et recueillie la sémiologie (Berrios, 2013 ; Markova & Berrios, 2012).

Ces différentes approches neurophénoménologiques (Gallagher, 2003) soulèvent cependant plusieurs enjeux :

- le premier enjeu concerne la possibilité que les symptômes se forment via différents mécanismes neurobiologiques (Berrios, 2013 ; Markova & Berrios, 2012) ;
- le deuxième enjeu concerne le corpus sémiologique à notre disposition (Markova & Berrios, 2012). Comme le soulignait Parnas (2014, p. 47), « la recherche empirique dépend de façon cruciale de l'adéquation des distinctions phénotypiques employées, adéquation qui ne peut être atteinte par une approche simpliste de liste comportementale » ;
- le troisième enjeu concerne le fait de considérer les domaines d'étude comme marqueurs d'état ou de trait. En d'autres termes, une dimension altérée doit-elle être considérée comme un état de la maladie actuelle, ou comme un facteur de vulnérabilité à la maladie ?

Le défi pour les neurosciences en psychiatrie est donc de mieux définir et organiser les symptômes et les signes du patient en termes de mécanismes neurobiologiques sous-jacents mais aussi d'expérience personnelle reliée, et cela dans le cadre d'une approche consciente des enjeux socio-constructiviste dans lesquels la psychiatrie et les neurosciences se situent.

3.2 - Place des neurosciences suivant une approche multi-échelles de la sémiologie psychiatrique

Le modèle précédent de la sémiologie latente postule que les symptômes et les signes sont des facteurs indépendants liés ensemble par une variable latente (Borsboom, 2017). Cependant, il a également été suggéré que les symptômes et les signes ont des propriétés avec une relation causale autonome (Borsboom, 2017 ; Borsboom, Cramer, Schmittmann, Epskamp & Waldorp, 2011). Ainsi, les symptômes et les signes peuvent être reliés par des chaînes causales qui peuvent être mieux étudiées par un modèle de réseau causal. Cette approche en réseau considère les symptômes et les signes comme des « nœuds » et des interactions causales entre les symptômes comme des « connexions entre les nœuds ». Selon ce point de vue, un trouble psychiatrique doit être considéré comme un ensemble de symptômes et de signes qui sont reliés par un système de relations causales (Borsboom, 2008). Dans un tel modèle, les symptômes ne sont pas un indicateur d'un processus psychopathologique sous-jacent, mais plutôt des parties d'un réseau causal fonctionnellement interconnecté (Zachar & Kendler, 2017). D'un point de vue clinique, le modèle de réseau causal aide le psychiatre à recueillir les signes et les symptômes. Ainsi, la collecte ne repose pas uniquement sur la recherche d'un mécanisme physiopathologique latent susceptible d'expliquer la manifestation mais également sur la compréhension de la relation entre les symptômes et les signes dans l'expérience du sujet (Borsboom, 2017 ; Nordgaard *et al.*, 2013).

D'un point de vue physiologique, le modèle de réseau causal est agnostique quant à la façon dont les relations causales entre les symptômes et les signes sont fondées (Borsboom, 2017). Cependant, cela implique de considérer le mécanisme sous-jacent à la manifestation clinique psychiatrique non pas en termes d'une seule explication claire, mais plutôt en tant qu'entité multifactorielle, comme avec l'approche biologique systémique du fonctionnement du cerveau (Kendler, 2012). La façon dont le trouble psychiatrique se développe en un ensemble de symptômes et de signes relativement stables peut être liée aux processus de régulation de la fonction cérébrale homéostatique. Ces ensembles de symptômes et signes sont plus ou moins stables parce qu'ils se renforcent mutuellement et parce qu'un tel réseau peut être subsumé par une régulation homéostatique du cerveau soutenue par des réseaux de mécanismes causaux complexes et se renforçant mutuellement.

D'une manière plus générale, la biologie des systèmes rassemble plusieurs approches conceptuelles et méthodologiques qui partagent la volonté d'aborder les êtres vivants d'un point de vue holistique, systémique, et multi-échelles. Holistique car ce champ interdisciplinaire étudie particulièrement les interactions complexes entre les composantes d'un système et comment elles participent à la création collective de fonctions ou processus. Récemment, cette perspective a été facilitée par le développement des techniques dites *-omics* visant à l'extraction, la caractérisation, et la quantification systématique d'éléments d'un niveau biologique donné. Par exemple, la génomique étudie les interactions entre les gènes, la protéomique entre les protéines, ou encore la connectomique entre les régions cérébrales. Systémique et multi-échelles car ce champ interdisciplinaire aborde aussi les organismes vivants non seulement à partir d'une échelle d'observation ou d'une discipline donnée, mais simultanément à travers toutes les échelles – ou autant que possible – pour comprendre la structure et la dynamique qui sous-tendent le phénomène étudié. En ce sens, les interactions entre les éléments sont le plus souvent modélisées par des réseaux qui peuvent être approchés mathématiquement via la théorie des graphes. Ce formalisme par graphes facilite le dialogue entre les disciplines en permettant notamment de partager les méthodes et des concepts entre leurs niveaux respectifs d'observation. Mieux encore, ce formalisme permet de modéliser plusieurs niveaux simultanément par un hypergraphe. Si la biologie des systèmes paraît récente, Claude Bernard au 19^e siècle développait déjà une approche systémique de la biologie et de la médecine en développant le champ de la physiologie (Noble, 2008). Son relativisme biologique soulignait déjà que les fonctions biologiques impliquaient différentes échelles et qu'aucun niveau n'était censé être naturellement privilégié par rapport à un autre. En psychiatrie, toutefois, l'échelle des symptômes possède un caractère particulier puisque c'est le niveau où sont décrites les catégories sémiologiques consécutivement à l'interaction clinique avec le patient.

Au-delà de cette prise en compte des différentes échelles de description, la biologie des systèmes amène aussi deux autres principes importants :

- la transmission d'informations n'est ni unidirectionnelle ni linéaire ;
- l'absence de programme prédéfini, notamment au niveau génétique.

Ce non-déterminisme génétique s'étend au niveau neurobiologique et questionne directement l'approche cognitiviste. Il ne nie pas la contrainte

biologique du développement de la cognition mais relativise son importance vis-à-vis du développement et de la relation entre l'organisme et son environnement. L'absence de théorie unifiée de la biologie questionne aussi le projet d'une théorie unifiée des neurosciences ou de la psychiatrie, sans considérer les autres échelles d'observation représenté dans la Figure 1.B. Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) forment par exemple un cas idéal pour illustrer l'importance des approches multi-échelles, tant sur le plan temporel ou spatial que sur celui des niveaux d'organisation (Dumas, Kelso & Nadel, 2014). Les TSA sont en effet des troubles neurodéveloppementaux avec des bases biologiques avérées. Ils se caractérisent par des intérêts restreints ou stéréotypés mais surtout une altération de la cognition sociale. Si la causalité entre certaines mutations génétiques et leurs conséquences phénotypiques est avérée, les mécanismes sous-jacents demeurent peu compris. Néanmoins, une grande partie des gènes qui ont été associés codent pour des protéines synaptiques (Bourgeron, 2015). Cela démontre que l'interaction entre l'échelle moléculaire (génétique) et cellulaire peut avoir des conséquences à l'échelle comportementale et même sociale (Huguet, Ey & Bourgeron, 2013). C'est d'ailleurs au niveau de la cognition sociale qu'un autre problème sémiologique est bien visible dans les TSA. En effet, cette capacité à interagir avec les autres est loin d'être comprise dans ses mécanismes : il faut interagir avec les autres pour former nos représentations de ce qui est le soi et l'autre, mais il faut aussi ces éléments pour pouvoir interagir efficacement avec les autres. Toutefois, ce paradoxe de l'œuf ou la poule de la cognition sociale s'évanouit justement lorsque l'on considère toutes les échelles d'organisation (Dumas *et al.*, 2014). En ce sens, l'idée d'associer les TSA à un trouble de neurones miroirs a par exemple été aussi rapidement acceptée que remise en question (Southgate & Hamilton, 2008). Comme les TSA ont aussi beaucoup de comorbidités psychiatriques (déficience intellectuelle, troubles de l'attention avec hyperactivité), ils représentent aussi un défi nosologique car un « autisme pur » apparaît trop idéalisé. Le projet EU-AIMS *Longitudinal European Autism Project* (LEAP), la plus grande cohorte sur les TSA au monde, s'inscrit dans une approche multi-échelles (génétique, biochimie, imagerie cérébrale, profil cognitif et clinique) pour l'identification de biomarqueurs diagnostiques mais surtout de stratification, c'est-à-dire visant l'identification de sous-groupes de patients plus homogènes (Loth *et al.*, 2016). Cette approche suit l'objectif central des RDoC de redéfinir les catégories nosologiques en utilisant les différentes dimensions et niveaux d'observation. Enfin, c'est justement au niveau social et nosologique que les TSA incarnent le fait que les troubles psychiatriques soient des consensus d'experts : au cours des différentes versions du DSM, de nombreux changements sont apparus dans la définition de ce qui constituait un TSA.

Bien d'autres troubles mentaux se prêtent à une analyse multi-échelles, bien que l'emphase sur les échelles pertinentes en dehors de celle de la sémiologie puisse beaucoup varier. Outre les échelles d'organisations, celles de la dynamique sont aussi importantes pour la compréhension de la formation d'un trouble ou son évolution. La théorie des systèmes dynamiques, d'ailleurs fortement liée à la biologie des systèmes, a par exemple amené une conception de la maladie comme changement de régime dynamique (Mackey & Glass, 1977). En psychiatrie, cette dynamique peut être au niveau de l'activité

neuronale mais aussi des dynamiques psycho-sociales, notamment dans le trouble dépressif caractérisé (Pezard & Nandrino, 2001 ; Pezard *et al.*, 1996). Les méthodes amenées par la neurophénoménologie, notamment pour l'analyse dynamique du discours, peuvent permettre de mieux caractériser cette échelle psycho-sociale qui peut aller de l'expérience émotionnelle du patient jusqu'à ses représentations des troubles mentaux (Micoulaud Franchi & Lancon, 2015). Cette dimension sociologique des troubles mentaux s'illustre aussi avec les troubles du comportement alimentaire et les débats récents sur la censure des sites pro-anorexie sur les réseaux sociaux (Casilli, Tubaro & Araya, 2012).

Quelles que soient les approches, celles de biologie intégrative ou celles issues de la théorie des systèmes dynamiques, toutes nous renvoient finalement aux RDoC et aux validateurs du DSM-5. Il est donc aujourd'hui nécessaire de redéfinir la physiologie des symptômes et signes cliniques à travers les différents niveaux d'observation (Figure 1B) et de mieux comprendre la dynamique de formation et évolution de ces troubles. Borsboom propose une modélisation du réseau causal des symptômes mais nous pensons qu'il est trop limité de se restreindre à l'échelle sémiologique. En effet, cette échelle est prise en sandwich entre l'ancrage biologique des nœuds (*i.e.*, les symptômes et signes) et une structuration sociale de leur expression et recueil. Ainsi, l'approche par les neurosciences de ces réseaux causaux symptomatiques soulève plusieurs enjeux :

- le premier enjeu est de déterminer les symptômes ou signes qui doivent être inclus dans le modèle. Il s'agit en effet de déterminer les symptômes les plus pertinents dans le processus de régulation homéostatique, mais également d'identifier des « anti-signes » et des « anti-symptômes » qui protègent du trouble en bloquant la propagation à travers le réseau causal (Borsboom *et al.*, 2011) ;
- le deuxième enjeu se situe au niveau des signes et symptômes eux-mêmes. Les symptômes mentaux et les signes restent les « unités d'analyse », mais leur nature, leur formation et la façon dont ils doivent être captés ne sont en effet pas clairement définis dans le modèle en réseau causal (Markova & Berrios, 2009). L'incorporation du modèle de Cambridge de la formation des symptômes (Berrios, 2013 ; Markova & Berrios, 2012) dans le modèle de Borsboom pourrait permettre d'inclure des variables psychosociales dans la formation des symptômes (Berrios, 2013 ; Berrios, 1984) ;
- le troisième enjeu est la détermination de variable pratique et compréhensible pour le clinicien. L'absence d'une seule variable latente ou l'absence d'une cause commune pourrait faire craindre qu'il soit impossible d'établir une mesure d'explication pragmatique conforme à la complexité et aux caractéristiques multi-niveaux du modèle. Cependant, les chaînes causales multi-niveaux qui traversent les niveaux d'organisation et les échelles de temps peuvent être projetées dans un espace de dimension inférieur. Le principal défi consiste à trouver le plus petit dénominateur dimensionnel qui explique le comportement du système, puis d'extraire une métrique pertinente à la fois en termes nosologique et sémiologique.

4 – CONCLUSION

Cet article a essayé d'aborder les enjeux des neurosciences intégratives pour la psychiatrie suivant une perspective nosographique et sémiologique. Le premier enjeu nosographique concernait la délimitation du normal et du pathologique et soulignait la nécessité dans ce contexte d'une approche du fonctionnement cérébral unifiée, cohérente et consensuelle, mise en perspective avec une évaluation rigoureuse de la notion de préjudice. Le second enjeu nosographique concernait la manière de classer les différents troubles psychiatriques et soulignait l'intérêt dans ce contexte d'une approche multidimensionnelle et multi-échelles, confronté cependant à la nécessité pratique de catégorie nosographique. L'enjeu sémiologique concernait l'approche explicative des symptômes et signes cliniques suivant une approche neurophénoménologique et de biologie systémique, confrontée à un corpus sémiologique historiquement, socialement et relationnellement constitué.

Ces enjeux permettent de faire ressortir le caractère essentiel des neurosciences pour structurer le savoir sémiologique et nosographique en psychiatrie. Toutefois, ce niveau de connaissances est contraint par la neurobiologie (suivant une perspective de biologie systémique) mais aussi par les dynamiques sociales. Bien que ne se voulant pas une critique épistémologique des neurosciences dans le domaine psychiatrique, l'approche proposée dans cet article pour mettre en avant les enjeux que soulèvent la psychiatrie pour les neurosciences intégratives renvoie d'une certaine façon aux conceptions de Engelhardt sur la notion de maladie (Engelhardt, 2012).

Premièrement, celui-ci souligne que l'approche médicale consiste à introduire au sein des symptômes et signes cliniques une « substructure nomologique » (de lois qui président aux phénomènes naturels) guidée par la nécessité diagnostique, pronostique, et thérapeutique de l'exercice médical socialement et historiquement situé.

« Les maladies existent donc, mais comme des agencements explicatifs, et non comme des choses en soi ou comme des types eidétiques de phénomènes. » (Engelhardt, 2012, p. 250).

L'agencement des données neurobiologiques serait alors fondamentalement déterminé par des choix pragmatiques régulés par le but d'expliquer, prédire et contrôler les troubles psychiatriques. C'est dans cette perspective que nous avons proposé de considérer les enjeux des neurosciences intégratives pour la psychiatrie et rajouter l'étage « social » dans la Figure 1. Il faut toutefois souligner que la substructure nomologique doit être considérée comme un niveau réduit du savoir neurobiologique, mais réduit dans la mesure où justement cette structure est contrainte par les exigences pragmatiques de l'exercice médical. Il s'agit donc d'une réduction structurante, qui ne conduit pas à réifier le réel complexe dans lequel se met en œuvre le savoir psychiatrique, mais à tenir compte de manière intégrée des aspects sociaux au sein desquels se met en place l'exercice de la psychiatrie. Cette approche peut néanmoins être modélisée mathématiquement, c'est d'ailleurs tout l'enjeu de la psychiatrie dite « computationnelle » qui n'était pas le sujet principal de cet article mais rejoint notre discussion sur la biologie des systèmes sur un plan plus opérationnel (Adams, Huys & Roiser, 2016 ; Huys, Maia & Frank, 2016). En effet, une réelle approche intégrative demande un langage commun entre

les disciplines et les échelles d'observation, que les mathématiques peuvent offrir.

Deuxièmement, Engelhardt souligne aussi que l'approche médicale pragmatique – particulièrement en psychiatrie – permet de repositionner à nouveaux frais le problème du lien corps / esprit en se fondant

« sur des distinctions entre les phénomènes physiques et psychologiques, entre des prédicats physiques et psychologiques. » (Engelhardt, 2012, p. 248).

En effet, la médecine

« soulève nécessairement la question de savoir si une chose pathologique peut avoir une réalité psychologique. L'identification de l'objectivité avec des descriptions physiques suggère que si les maladies sont des choses, alors elles n'ont rien à voir avec le monde subjectif des valeurs et des relations sociales qui sont souvent importées dans les concepts de la maladie mentale. » (Engelhardt, 2012, p. 249).

Ainsi, l'approche que nous avons proposée en prenant en compte pleinement les contraintes socio-constructivistes dans l'édification du savoir neurobiologique et médical sur les troubles psychiatriques permet de considérer les contraintes physiques et psychologiques comme complémentaires dans la perspective pratique de l'exercice et de la relation médicale. Cette approche relationnelle est particulièrement exemplifiée dans le cadre des TSA que nous avons discutés dans ce papier. Les domaines et construits proposés par les RDoCs donnent un cadre interprétatif et opérationnel, mais ils seront d'autant plus pertinents sur le plan scientifique qu'ils soulèvent des enjeux éthiques essentiels. Tout d'abord, ils permettent de sortir d'une causalité linéaire ascendante (*i.e.*, gènes → cellules → cerveau → comportement) et donc de redonner des pistes d'action aux échelles psychosociales, tout en restant pertinents au niveau neurobiologique (Fein, 2016). Ensuite, moyennant l'ajout de l'échelle sociale comme nous l'avons proposé (Figure 1.B), les domaines et construits proposés par les RDoC pourraient permettre l'intégration dans le savoir explicatif des troubles des normes sociales et ainsi la modélisation du processus d'internalisation des normes chez les patients et la construction dialectique des représentations de leurs troubles (Bolis, Balsters, Wenderoth, Becchio & Schilbach, 2017). Ces enjeux éthiques ne doivent cependant pas faire oublier que le rôle des neurosciences intégratives en psychiatrie reste au niveau des mécanismes considérés comme des explications (*Erklären*) et non comme une compréhension (*Verstehen*) des troubles psychiatriques (Dilthey, 1894 ; Jaspers, 1919 ; Markova & Berrios, 2009). Ce domaine de la compréhension reste cependant essentiel dans l'exercice singulier de la médecine et rejoint de manière intéressante l'éthique telle qu'envisagée par les neurosciences intégratives éclairées par une approche socio-constructiviste (Varela, 1992).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Clélia Quiles, Michel Cermolacce, Ali Amad, Thomas Fovet, Jean-Marie Batail et Jean Vion-Dury pour leurs nombreuses discussions ayant enrichi et dynamisé les conceptions de ce papier. Ils

remercient particulièrement Clélia Quiles pour sa relecture approfondie de l'article.

RÉFÉRENCES

- Adams, R.A., Huys, Q.J. & Roiser, J.P. (2016). Computational Psychiatry: towards a mathematically informed understanding of mental illness. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 87(1), 53-63.
doi: jnnp-2015-310737 [pii] 10.1136/jnnp-2015-310737
- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 3th ed., (DSM-III)*. Washington, DC : American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th ed., Text Revision (DSM-5)*. Washington, DC : American Psychiatric Association.
- Andreasen, N.C. (2007). DSM and the death of phenomenology in america: an example of unintended consequences. *Schizophr Bull*, 33(1), 108-112
doi: sbl054 [pii]10.1093/schbul/sbl054
- Aragona, M. (2009). The concept of mental disorder and the DSM-V. *Dial Phil Ment Neuro Sci*, 2 (1), 1-14.
- Aragona, M. (2015). Rethinking received views on the history of psychiatric nosology: Minor shifts, major continuities. Dans P. Zachar, D. Stoyanov, M. Aragona & A. Jablensky (dir.), *Alternative Perspectives on Psychiatric Validation. DSM, ICD, RDoC, and Beyond* (pp. 27-46). Oxford, Oxford University Press.
- Belzung, C., Billette de Villemeur, E., Lemoine, M. & Camus, V. (2010). Latent variables and the network perspective. *Behav. Brain Sci*, 33(2-3), 150-151.
doi: S0140525X10000580 [pii] 10.1017/S0140525X10000580
- Bernard, C. (1867, 1947). *Principes de médecine expérimentale*. Paris, Presses Universitaires de France.
- Berrios, G.E. (1984). Descriptive psychopathology: conceptual and historical aspects. *Psychol. Med.*, 14(2), 303-313.
- Berrios, G.E. (1989). What is phenomenology? A review. *J. R. Soc. Med.*, 82(7), 425-428.
- Berrios, G. (1996). *The History of Mental Symptoms: Descriptive Psychopathology since the Nineteenth Century*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Berrios, G. (2013). Formation and meaning of mental symptoms: history and epistemology. *Dial Phil. Ment. Neuro Sci*, 6(2), 39-48.
- Beumont, P.J. (1992). Phenomenology and the history of psychiatry. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 26(4), 532-545. doi: 10.3109/00048679209072085
- Bolis, D., Balsters, J., Wenderoth, N., Becchio, C. & Schilbach, L. (2017). Beyond Autism: Introducing the Dialectical Misattunement Hypothesis and a Bayesian Account of Intersubjectivity. *Psychopathology*, 50(6), 355-372.
doi: 000484353 [pii] 10.1159/000484353
- Borsboom, D. (2008). Psychometric perspectives on diagnostic systems. *J Clin Psychol*, 64(9), 1089-1108. doi: 10.1002/jclp.20503
- Borsboom, D. (2017). A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*, 16(1), 5-13. doi: 10.1002/wps.20375
- Borsboom, D., Cramer, A. O., Schmittmann, V. D., Epskamp, S. & Waldorp, L.J. (2011). The small world of psychopathology. *PLoS One*, 6(11), e27407. doi: 10.1371/journal.pone.0027407 PONE-D-10-05917 [pii]
- Bourgeron, T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat. Rev. Neurosci*, 16(9), 551-563
doi: nrn3992 [pii] 10.1038/nrn3992
- Braddock, G. (2001). Beyond reflection in naturalized phenomenology. *Journal of Consciousness Studies*, 8, 3-16.

- Canguilhem, G. (1966). *Le normal et le pathologique*. Paris, Presses Universitaires de France.
- Casilli, A., Tubaro, P. & Araya, P. (2012). Ten years of Ana. Lessons from a transdisciplinary body of literature on online pro-eating disorder websites. *Social Science Information*, 51(1), 121-139.
- Chalmers, D. (2010). *The Character of Consciousness*. Oxford/New-York, Oxford University Press.
- Clark, L.A., Cuthbert, B., Lewis-Fernandez, R., Narrow, W.E. & Reed, G. M. (2017). Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest*, 18(2), 72-145. doi: 10.1177/1529100617727266
- Cuthbert, B.N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*, 13(1), 28-35. doi: 10.1002/wps.20087
- Cuthbert, B.N. & Insel, T.R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*, 11, 126. doi: 1741-7015-11-126 [pii] 10.1186/1741-7015-11-126
- Dilthey, W. (1894). *Ideen über eine beschreibende und zergliedernde psychologie*. Verlag der Königlichen Akademie der Wissenschaften.
- Donen, S. & Kelly, G. (1956). *Singing in the brain*. Los Angeles, MGM Inc Press.
- Dumas, G., Kelso, J.A. & Nadel, J. (2014). Tackling the social cognition paradox through multi-scale approaches. *Front Psychol*, 5, 882. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00882
- Emrich, H. & Hohenschutz, C. (1992). Psychiatric Disorders: Are They "Dynamical Diseases"? Dans W. Tschacher, G. Schiepek & E. Brunner (dir.), *Self-Organization and Clinical Psychology* (Vol. 58) (p.204-212). Berlin, Heidelberg, Springer.
- Engelhardt, R. (2012). Les concepts de santé et de maladie. Dans E. Giroux & M. Lemoine (dir.), *Philosophie de la médecine, Santé, Maladie, Pathologie* (p. 231-258). Paris, Vrin.
- Feighner, J.P., Robins, E., Guze, S.B., Woodruff, R.A., Jr., Winokur, G. & Munoz, R. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*, 26(1), 57-63.
- Fein, E. (2016). Our circuits, ourselves: What the autism spectrum can tell us about the Research Domain Criteria Project and the neuro- genetic transformation of diagnosis. *BioSocieties*, 11(2), 175-198.
- Fellowes, S. (2017). Symptom modelling can be influenced by psychiatric categories: choices for research domain criteria (RDoC). *Theor Med Bioeth*, 38(4), 279-294. doi: 10.1007/s11017-017-9416-x 10.1007/s11017-017-9416-x [pii]
- Frances, A. (2014). RDoC is necessary, but very oversold. *World Psychiatry*, 13(1), 47-49. doi: 10.1002/wps.20102
- Froese, T., Gould, C. & Seth, A. (2011). Validating and Calibrating First- and Second-person Methods in the Science of Consciousness. *Journal of Consciousness Studies*, 18(2), 38-64.
- Gallagher, S. (2003). Phenomenology and experimental design. *Journal of Consciousness Studies*, 10, 85-99.
- Gallagher, S. & Brosted-Sorensen, J. (2006). Experimenting with phenomenology. *Conscious Cogn*, 15(1), 119-134. doi: S1053-8100(05)00055-3 [pii] 10.1016/j.concog.2005.03.002
- Giroux, E. (2010). *Après Canguilhem, Définir la santé et la maladie*. Paris, Presses Universitaires de France.
- Grinker, R.R., Sr. (1965). The sciences of psychiatry: fields, fences and riders. *Am J Psychiatry*, 122(4), 367-376. doi: 10.1176/ajp.122.4.367

- Huguet, G., Ey, E. & Bourgeron, T. (2013). The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, *14*, 191-213.
doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153431
- Huys, Q.J., Maia, T.V. & Frank, M.J. (2016). Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. *Nat Neurosci*, *19*(3), 404-413
doi: nn.4238 [pii] 10.1038/nn.4238
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D.S. & Quinn, K. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*, *167*(7), 748-751.
doi: 167/7/748 [pii] 10.1176/appi.ajp.2010.09091379
- Jaspers, K. (1919). *Psychologie Der Weltanschauungen*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- Kapur, S., Phillips, A.G. & Insel, T.R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*, *17*(12), 1174-1179. doi: mp2012105 [pii] 10.1038/mp.2012.105
- Kendler, K.S. (1990). Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Arch Gen Psychiatry*, *47*(10), 969-973.
- Kendler, K.S. (2008). Explanatory models for psychiatric illness. *Am J Psychiatry*, *165*(6), 695-702.
doi: appi.ajp.2008.07071061 [pii] 10.1176/appi.ajp.2008.07071061
- Kendler, K.S. (2012). Levels of explanation in psychiatric and substance use disorders: implications for the development of an etiologically based nosology. *Mol Psychiatry*, *17*(1), 11-21. doi: mp201170 [pii] 10.1038/mp.2011.70
- Kendler, K. S. (2015). Toward a limited realism for psychiatric nosology based on the coherence theory of truth. *Psychol Med*, *45*(6), 1115-1118.
doi: S0033291714002177 [pii] 10.1017/S0033291714002177
- Kendler, K.S., Zachar, P. & Craver, C. (2011). What kinds of things are psychiatric disorders? *Psychol Med*, *41*(6), 1143-1150.
doi: S0033291710001844 [pii] 10.1017/S0033291710001844
- Keshavan, M.S. & Ongur, D. (2014). The journey from RDC/DSM diagnoses toward RDoC dimensions. *World Psychiatry*, *13*(1), 44-46. doi: 10.1002/wps.20105
- Lemoine, M. (2014). Une entité nosologique est-elle une « espèce naturelle »? *Médecine*, *10*(4), 171-174.
- Loth, E., Spooren, W., Ham, L.M., Isaac, M.B., Auriche-Benichou, C. & Banaschewski, T. (2016). Identification and validation of biomarkers for autism spectrum disorders. *Nat Rev Drug Discov*, *15*(1), 70-73.
doi: nrd.2015.7 [pii] 10.1038/nrd.2015.7
- Mackey, M.C. & Glass, L. (1977). Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science*, *197*(4300), 287-289.
- Markova, I.S. & Berrios, G.E. (2009). Epistemology of mental symptoms. *Psychopathology*, *42*(6), 343-349. doi: 000236905 [pii] 10.1159/000236905
- Markova, I.S. & Berrios, G.E. (2012). Epistemology of psychiatry. *Psychopathology*, *45*(4), 220-227. doi: 000331599 [pii] 10.1159/000331599
- McGlashan, T.H. & Hoffman, R.E. (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(7), 637-648. doi: ynv9397 [pii]
- McGorry, P., Keshavan, M., Goldstone, S., Amminger, P., Allott, K. & Berk, M. (2014). Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*, *13*(3), 211-223. doi: 10.1002/wps.20144
- Micoulaud-Franchi, J.A., Amad, A., Geoffroy, P., Micoulaud-Franchi, J.B., Fovet, T. & Quiles, C. (In Press). Les plaintes du carabin. Modèle pour un raisonnement clinique pratique. *Annales Medico Psychologiques*.

- Micoulaud-Franchi, J.A., Geoffroy, P.A., Amad, A. & Quiles, C. (2015). Le jardinier et le botaniste. Proposition d'une organisation minimale de la sémiologie psychiatrique pour l'étudiant en médecine. *Annales Medico Psychologiques*, 173(5), 460-469.
- Micoulaud-Franchi, J.A. & Lancon, C. (2015). L'inaccessible presque touché. Connaissance minimale en psychologie de la santé à l'usage de l'étudiant en médecine. *Annales Medico Psychologiques*, 173(4), 377-383.
- Micoulaud-Franchi, J.-A. & Quiles, C. (2014). En terre étrangère. Proposition d'une cartographie minimale de la psychiatrie pour l'étudiant en médecine. *Annales Medico Psychologiques*, 172(8), 681-692.
- Micoulaud-Franchi, J.A., Quiles, C., Batail, J.M., Lancon, C., Masson, M., Dumas, G. & Cermolacce, M. (In Press). Making psychiatric semiology great again: a semiologic, not nosologic challenge. *L'Encéphale*.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885784
- Micoulaud-Franchi, J.A., Quiles, C. & Masson, M. (2017). Keep calm and carry on: Mental disorder is not more "organic" than any other medical condition. *Encephale*. doi: S0013-7006(17)30064-7 [pii] 10.1016/j.encep.2017.02.003
- Noble, D. (2008). Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology. *Exp Physiol*, 93(1), 16-26.
doi: expphysiol.2007.038695 [pii] 10.1113/expphysiol.2007.038695
- Nordgaard, J., Sass, L.A. & Parnas, J. (2013). The psychiatric interview: validity, structure, and subjectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263(4), 353-364.
doi: 10.1007/s00406-012-0366-z
- Olivares, F.A., Vargas, E., Fuentes, C., Martinez-Pernia, D. & Canales-Johnson, A. (2015). Neurophenomenology revisited: second-person methods for the study of human consciousness. *Front Psychol*, 6, 673. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00673
- Parnas, J. (2014). The RDoC program: psychiatry without psyche? *World Psychiatry*, 13(1), 46-47. doi: 10.1002/wps.20101
- Parnas, J., Sass, L.A. & Zahavi, D. (2012). Rediscovering psychopathology: the epistemology and phenomenology of the psychiatric object. *Schizophr Bull*, 39(2), 270-277. doi: sbs153 [pii] 10.1093/schbul/sbs153
- Petitmengin, C. & Bitbol, M. (2009). The Validity of First-Person Descriptions as Authenticity and Coherence. *Journal of Consciousness Studies*, 16(10-12), 363-404.
- Peyre H. (2018) Observation psychiatrique : quelle valeur accorder à l'analyse sémiologique de la diffluence du discours du patient ? *Annales Médico-Psychologiques*, 176(6), 572-575.
- Pezard, L. & Nandrino, J.L. (2001). Paradigme dynamique en psychopathologie : la « Théorie du chaos », de la physique à la psychiatrie. *Encephale*, 27(3), 260-268.
- Pezard, L., Nandrino, J.L., Renault, B., el Massioui, F., Allilaire, J.F. & Muller, J. (1996). Depression as a dynamical disease. *Biol. Psychiatry*, 39(12), 991-999.
doi: 000632239500307X [pii]
- Phillips, M.R. (2014). Will RDoC hasten the decline of America's global leadership role in mental health? *World Psychiatry*, 13(1), 40-41. doi: 10.1002/wps.20098
- Robins, E. & Guze, S. B. (1970). Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 126(7), 983-987.
doi: 10.1176/ajp.126.7.983
- Southgate, V. & Hamilton, A.F. (2008). Unbroken mirrors: challenging a theory of Autism. *Trends Cogn. Sci.*, 12(6), 225-229.
doi: S1364-6613(08)00114-9 [pii] 10.1016/j.tics.2008.03.005
- Spitzer, R. & Endicott, J. (1978). Medical and mental disorder: proposed definition and criteria. Dans R. Spitzer & D. Klein (dir.), *Critical issues in psychiatric diagnosis* (pp. 15-40). New York, Raven Press.
- Spitzer, R. L. (1983). Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary? *Compr Psychiatry*, 24(5), 399-411. doi: 0010-440X(83)90032-9 [pii]

- Stein, D.J. (2014). An integrative approach to psychiatric diagnosis and research. *World Psychiatry, 13*(1), 51-53. doi: 10.1002/wps.20104
- Uhlhaas, P.J. & Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron, 52*(1), 155-168. doi: S0896-6273(06)00727-6 [pii] 10.1016/j.neuron.2006.09.020
- Varela, F. (1999). *The Ethical Know-How: Action, Wisdom, and Cognition*. Stanford University, Writing Science.
- Varela, F. (1996). Neurophenomenology: A methodological remedy for the hard problem. *Journal of Consciousness Studies, 3*, 330-335.
- Varela, F. (1999). Steps to a science of inter-being: Unfolding the Dharma implicit in modern cognitive science. In Watson G., Bachelor S. & Claxton G. (eds.) *The Psychology of Awakening*, New York, Rider, 71-89.
- Wakefield, J.C. (1992). Disorder as harmful dysfunction: a conceptual critique of DSM-III-R's definition of mental disorder. *Psychol Rev, 99*(2), 232-247.
- Wakefield, J.C. (2007). The concept of mental disorder: diagnostic implications of the harmful dysfunction analysis. *World Psychiatry, 6*(3), 149-156.
- Wakefield, J. (2012). Le concept de trouble mental. À la frontière entre faits biologiques et valeurs sociales. In E. Giroux & M. Lemoine (dir.), *Philosophie de la médecine, Santé, Maladie, Pathologie* (pp. 127-176). Paris, Vrin.
- Wakefield, J.C. (2014). Wittgenstein's nightmare: why the RDoC grid needs a conceptual dimension. *World Psychiatry, 13*(1), 38-40. doi: 10.1002/wps.20097
- Weinberger, D.R. & Goldberg, T.E. (2014). RDoCs redux. *World Psychiatry, 13*(1), 36-38. doi: 10.1002/wps.20096
- Wilson, M. (1993). DSM-III and the transformation of American psychiatry: a history. *Am. J. Psychiatry, 150*(3), 399-410. doi: 10.1176/ajp.150.3.399
- Zachar, P. & Kendler, K.S. (2017). The Philosophy of Nosology. *Annu. Rev. Clin. Psychol., 13*, 49-71. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045020