Le cadre de travail des RDoC : faciliter la transition de la CIM et du DSM vers des approches dimensionnelles qui intègrent les neurosciences et la psychopathologie

Bruce N Cuthbert

► To cite this version:

Bruce N Cuthbert. Le cadre de travail des RDoC : faciliter la transition de la CIM et du DSM vers des approches dimensionnelles qui intègrent les neurosciences et la psychopathologie. 2021, pp.75-85. 10.1016/j.amp.2020.11.013 . hal-03199505

HAL Id: hal-03199505

<https://hal.science/hal-03199505>

Submitted on 10 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU

Le cadre de travail des RDoC : faciliter la transition de la CIM et du DSM vers des approches dimensionnelles qui intègrent les neurosciences et la psychopathologie^{☆,☆☆}

The RDoC framework: Facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology

Bruce N. Cuthbert

National Institute of Mental Health, 6001 Executive Blvd., Bethesda, MD 20892-9632, États-Unis

Résumé

En 2008, l'Institut national de la santé mentale (NIMH) a inclus dans son nouveau Plan Stratégique l'objectif suivant : « Développer, à des fins de recherche, de nouvelles méthodes de classification des troubles mentaux qui s'appuient sur des dimensions du comportement observable et des mesures neurobiologiques. » La mise en œuvre de cet objectif a été baptisée le projet *Research Domain Criteria*, ou RDoC. Le projet RDoC constitue un programme de recherche qui financera des subventions de recherche, des contrats, des essais en phase précoce et d'autres activités semblables dans le but de produire des études et de constituer une littérature de recherche qui servira de référence pour l'élaboration des futures nosologies psychiatriques, avec la priorité donnée aux neurosciences et aux sciences du comportement plutôt qu'à la phénoménologie descriptive. Le projet des RDoC se démarque nettement par sa méthode du *Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles mentaux* (DSM) et de la Classification Internationale des Maladies (CIM)¹, pour lesquels sont organisées de nombreuses réunions de groupes de travail où sont fixés des ensembles de diagnostics raffinés et considérés comme décisifs, qui ne seront modifiés en fonction des études de terrain que si des problèmes d'utilité clinique se posent. Au contraire, le projet RDoC, conformément à sa nature de système expérimental, vise à fournir un cadre de travail pour produire des recherches portant sur des dimensions fondamentales du comportement, en s'appuyant sur des circuits, et qui traversent les catégories diagnostiques traditionnelles. Un objectif important de ce projet consistera à valider des dimensions particulières qui pourraient s'avérer utiles au travail clinique. Un autre objectif tout aussi important consistera à fournir des connaissances et une expérience sur la manière de concevoir et de mettre en œuvre une telle approche alternative dans les futures pratiques diagnostiques, de manière à exploiter les connaissances en génétique et en neurosciences en vue d'améliorer la prévention et de fournir des traitements plus efficaces. Cet article résume les grandes lignes directrices du projet RDoC, ses caractéristiques essentielles et les méthodes de transition qui peuvent être mises en place pour passer des catégories du DSM et de la CIM à des protocoles de recherche élaborés suivant une approche dimensionnelle.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

[☆] Traduction de l'article publié initialement dans *World Psychiatry*, intitulé "The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology", *World Psychiatry* 2014;13:28–35. DOI: 10.1002/wps.20087.

^{☆☆} Réalisé avec l'autorisation du Pr Mario Maj, fondateur et rédacteur en chef de *World Psychiatry*, le journal officiel de la World Psychiatric Association, et traduit par Christophe Gauld et Steeves Demazeux avec la relecture de Jean-Arthur Micoulaud-Franchi et Élodie Giroux.

Adresse e-mail : bcuthber@mail.nih.gov.

¹ La référence, à l'époque où l'article est écrit, est le DSM-5, qui vient alors de paraître, ainsi que la CIM-10 (note du traducteur).

Abstract

In 2008, the National Institute of Mental Health (NIMH) included in its new Strategic Plan the following aim: “Develop, for research purposes, new ways of classifying mental disorders based on dimensions of observable behavior and neurobiological measures”. The implementation of this aim was named the Research Domain Criteria project, or RDoC. RDoC is a programmatic initiative that will fund grants, contracts, early-phase trials, and similar activities for the purpose of generating studies to build a research literature that can inform future versions of psychiatric nosologies based upon neuroscience and behavioral science rather than descriptive phenomenology. RDoC departs markedly from the DSM and ICD processes, in which extensive workgroup meetings generate final and finely-honed sets of diagnoses that are modified in field tests only if problems with clinical utility arise. Rather, in keeping with its provenance as an experimental system, the RDoC provides a framework for conducting research in terms of fundamental circuit-based behavioral dimensions that cut across traditional diagnostic categories. While an important aim of the project is to validate particular dimensions as useful for eventual clinical work, an equally important goal is to provide information and experience about how to conceive and implement such an alternative approach to future diagnostic practices that can harness genetics and neuroscience in the service of more effective treatment and prevention. This paper summarizes the rationale for the RDoC project, its essential features, and potential methods of transitioning from DSM/ICD categories to dimensionally-oriented designs in research studies.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Critères du domaine de recherche ; Diagnostic psychiatrique ; DSM-5 ; NIMH ; RDoC ; Recherche translationnelle

Keywords : DSM-5; NIMH; Psychiatric diagnosis; Research Domain Criteria; RDoC; Translational research

1. INTRODUCTION

Un débat animé autour du diagnostic psychiatrique a éclaté à la veille de la publication du DSM-5, à la suite d'un texte paru sur un blog et écrit par le directeur de l'Institut national de la santé mentale (NIMH), le Docteur Thomas Insel. Dans ce billet intitulé *Transforming Diagnosis* [33], Insel revient sur le consensus général qui existe au sein de la communauté scientifique concernant les problèmes posés par le système du DSM, à savoir un système de diagnostics qui s'appuie sur des signes et des symptômes, qui présente une fidélité inter-juges acceptable, mais dont on n'a pas cessé de démontrer qu'il ne présentait pas des entités pathologiques valides. Ainsi, il a déclaré que le NIMH allait « réorienter » sa recherche en s'écartant du DSM-5 et en promouvant le projet du NIMH des *Research Domain Criteria* (RDoC), dont le but est d'explorer les moyens d'intégrer des méthodes telles que la génétique, la neuroimagerie et les sciences cognitives afin de produire de nouveaux schémas diagnostiques qui s'appuient sur des dimensions comportementales et sur des systèmes neuronaux. La discussion en ligne qui s'en est suivie a malheureusement dévié : le billet d'Insel s'adressait à la communauté des chercheurs (et en particulier aux évaluateurs potentiels des demandes de subvention pour la recherche autour des RDoC) plutôt qu'aux spécialistes du DSM-5, et le débat a fait long feu suite à un communiqué de presse conjoint du NIMH et de l'American Psychiatric Association réaffirmant leurs intérêts communs en matière de diagnostic psychiatrique, et rappelant le rôle important joué par le DSM dans la pratique clinique [34].

La portée scientifique des discussions a néanmoins marqué les esprits : on ne décèle presque aucune influence dans le DSM-5 des avancées remarquables réalisées par les

nouvelles technologies et par les connaissances en neurosciences et dans les sciences du comportement depuis la publication du DSM-IV en 1994, et cela malgré une décennie entière de revue de la littérature entreprise par les comités d'experts dans le cadre de cette nouvelle révision. David Kupfer, éminent médecin qui fut responsable du développement de la cinquième version du DSM, a déclaré à juste titre : « Le problème que nous avons rencontré en traitant les résultats recueillis au cours des cinq à dix années écoulées depuis le début de la révision du DSM, c'est que les neurosciences et la biologie ne parviennent pas à nous fournir le bon niveau pour fixer les critères diagnostiques, autant sur le plan de la sensibilité que de la spécificité qui sont requises dans un manuel diagnostique » [35]. Son commentaire soulève une question pertinente : comment le champ de la psychiatrie doit-il réagir pour imprimer une nouvelle direction et remédier à ce problème pressant ?

Les études portant sur la nosologie se sont longuement penchées sur les types de recherches à mener afin de progresser, d'un point de vue scientifique, vers de meilleures conceptions diagnostiques et étiologiques. Compte tenu de l'éventail impressionnant des disciplines concernées par ce sujet, il est frappant qu'il existe néanmoins un consensus, comme en atteste le petit échantillon de citations suivant : « Les critères descriptifs du DSM ont été créés pour être transitoires, en attendant que la recherche ne soit à même de révéler des troubles étiologiquement distincts parmi les syndromes actuels » ([31], p. 27) ; « Les données empiriques concordent parfaitement avec la possibilité que les termes couramment utilisés dans les études cliniques, allant du névrosisme, de l'extraversion jusqu'à la dépression, en passant par le trouble de stress post-traumatique, ne représentent pas en réalité des construits psychologiques

cohérents et significatifs ; elles représenteraient plutôt des combinaisons de construits » ([24], p. 281) ; « Une approche plus prometteuse consiste à aller au-delà de la simple réorganisation de constellations de symptômes, en re-configurant la manière dont les faits connus dans les domaines génomiques et environnementaux peuvent être assemblés afin d'identifier des clusters d'entités étiopathologiquement significatives et testables empiriquement, tout en restant agnostiques quant aux frontières phénotypiques traditionnelles » ([11], p. 11) ; « Le champ de la psychiatrie devra collecter des données sur les catégories diagnostiques actuelles, se concentrer sur la comparaison entre les troubles mentaux autant que sur la comparaison dans les groupes contrôles, et devra collecter et gérer les données afin qu'elles puissent être largement partagées et rassemblées » ([10], p. 4). En tant qu'organisme national de financement chargé de réfléchir et de mettre en œuvre des possibilités d'avenir pour la psychiatrie, les objectifs du NIMH sont tout à fait en accord avec ces points de vue.

Ces commentaires, pour perspicaces qu'ils soient, omettent malheureusement de rapporter un fait très gênant au milieu de ces appels motivés à proposer de nouvelles orientations de recherche : les systèmes du DSM et de la CIM sont devenus, *de facto*, les références internationales pour toutes les demandes de subvention de recherche, aussi bien dans le public que dans le privé, et les procédures d'évaluation traditionnelles ne pardonnent généralement aucun écart ni aucune hétérodoxie. En outre, ces systèmes ont été si utiles à la clinique, à l'administration, à la juridiction et à d'autres services, que tout changement est maintenant délicat en raison des conséquences que les plus petites modifications de catégories ou de critères peuvent avoir sur l'éligibilité aux services de santé mentale, à la prise en charge par les assurances, à la perception publique de l'évolution des taux de prévalence, aux coûts des soins de santé, aux recherches utilisant ces catégories, etc. Ainsi, le succès même de ces systèmes diagnostiques est devenu l'un des principaux obstacles à tout changement. Vu sous cet angle, le domaine de recherche présente un paradoxe : d'un côté, afin de pouvoir adopter, à l'avenir, des approches nosologiques innovantes qui s'appuient sur la génétique ou sur d'autres aspects de la neurobiologie et des sciences du comportement, il est absolument indispensable qu'on puisse disposer d'une littérature scientifique susceptible de motiver ces innovations en matière de mesure et de classification ; de l'autre côté, une telle littérature ne pourra jamais être constituée tant que toutes les recherches seront menées dans le format contraint des catégories de la CIM et du DSM. Voilà précisément la raison d'être du projet RDoC.

2. LE PROJET RDOC

Quelles sont les implications du projet RDoC ? La déclaration officielle des objectifs des RDoC, à savoir « développer, à des fins de recherche, de nouvelles méthodes de classification des troubles mentaux... », pourrait être interprétée à tort en laissant croire que le NIMH disposerait

déjà d'un nouveau système nosologique, complet et prêt à être testé sur le terrain. En réalité, l'objectif du projet RDoC est de promouvoir des recherches qui permettront de valider des dimensions définies par des mesures neurobiologiques et comportementales qui recoupent les catégories actuelles des troubles mentaux, et qui dans un second temps permettront d'informer les futures révisions de nos systèmes diagnostiques. En d'autres termes, le projet RDoC est destiné à soutenir la recherche en vue de créer un nouveau système de classification. Mais il ne prétend pas être un système déjà constitué à l'heure actuelle. Bien au contraire, les RDoC ne représentent qu'un *cadre de travail* qui doit permettre de mener des recherches en psychopathologie radicalement différentes des méthodes actuelles. Le premier des objectifs est de créer une littérature de recherche qui reflète les progrès de la génétique, des autres domaines des neurosciences et des sciences du comportement, afin de fournir des bases à des diagnostics et à une thérapie de précision pour les troubles mentaux.

Les appels à projet de recherche dans le cadre des RDoC sont évalués de la manière habituelle par le NIMH – par des comités qui effectuent une évaluation par les pairs et qui accordent un score élevé aux projets jugés les plus pertinents. À ce jour, le NIMH s'appuie sur un volume de dotations prévues et finance des projets proposés par des investigateurs qui s'inscrivent dans le cadre de la recherche sur les RDoC.

Le développement et l'organisation générale du projet RDoC ont fait l'objet d'un examen approfondi ailleurs [23,18], si bien qu'ils ne seront pas traités en détail ici. Pour rappel, un groupe de travail du NIMH s'est réuni au début de l'année 2009 afin de mettre en place l'approche [générale] qui permettra de fabriquer le nouveau système. Le groupe de travail a déterminé que cinq domaines principaux du fonctionnement serviraient de rubriques organisatrices sous lesquelles les différentes dimensions pourront être subsumées. Ces cinq domaines sont : les systèmes de valence négative (c'est-à-dire, ceux qui répondent à des situations aversives), les systèmes de valence positive, les systèmes cognitifs, les systèmes des processus sociaux et les systèmes d'éveil/régulation. Un groupe de travail a ensuite été organisé pour chacun de ces cinq domaines et il incluait des chercheurs reconnus en recherche fondamentale et translationnelle. Chaque groupe de travail avait à accomplir trois tâches en s'appuyant sur la littérature scientifique disponible en recherche fondamentale et clinique :

- déterminer les dimensions à inclure dans le domaine, en commençant par examiner la liste de propositions réalisée par le groupe de travail du NIMH ;
- fournir une définition pour chaque dimension ;
- spécifier différents éléments (selon les données pertinentes de la littérature) pouvant être utilisés pour caractériser chaque dimension au sein de chacune des Unités d'Analyse (voir ci-dessous). Les dimensions pouvaient être incluses dans la matrice dès lors que les membres du groupe de travail estimaient qu'elles satisfont deux critères stricts : (a) il doit exister des preuves que la dimension considérée est valide en

tant que fonction comportementale, et (b) il doit exister des preuves qu'il existe un circuit ou un système neuronal jouant un rôle prépondérant pour cette fonction.

3. STRUCTURE DE LA MATRICE RDOC

Les principaux éléments de ce schéma organisationnel peuvent être représentés sous la forme d'une matrice à deux dimensions (Fig. 1, voir aussi www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml). Les différentes dimensions mentionnées ci-dessus apparaissent dans les rangées de cette matrice. Elles sont explicitement appelées « construits », pour indiquer leur statut de concepts non calculables proposés à partir d'ensembles convergents de données, et dont la signification fonctionnelle précise change à mesure que les données s'accumulent et que notre compréhension à leur sujet s'enrichit (voir [24]). Les construits sont regroupés à l'intérieur des domaines de niveau supérieur (les « Domaines de Recherche »), comme indiqué précédemment, ce qui permet de mettre en avant les relations significatives qui existent entre les construits à l'intérieur de chaque domaine, en plus de fournir un schéma heuristique d'organisation.

Les sept colonnes de la matrice rassemblent les différents moyens de mesure pouvant être utilisés pour évaluer chaque construit ; ceux-ci sont dénommés les « Unités d'Analyse » (il existe par ailleurs une colonne regroupant les différents paradigmes qui servent de référence pour évaluer les construits). Comme indiqué précédemment, les entrées pour chaque cellule de la matrice – définie par l'intersection d'une rangée (dimension) et d'une colonne (Unité d'Analyse) – ont été caractérisées et examinées par les participants des groupes de travail. La colonne centrale renvoie à la mesure de circuits cérébraux spécifiques ; les trois colonnes de gauche renvoient respectivement aux gènes, aux molécules et aux cellules qui composent ces circuits, tandis que les colonnes de droite peuvent être considérées comme différentes sorties des circuits (le comportement, les réponses physiologiques mais aussi les réponses verbales ou les résultats obtenus par le clinicien au moyen d'instruments). Ces trois dernières colonnes incluent des mesures qui pourraient être utilisées pour évaluer les signes et symptômes à partir des nombreux outils d'entretien clinique ou d'auto-évaluation.

La matrice comprend deux autres dimensions qui sont essentielles à l'objectif du projet RDoC et qui doivent être considérées comme parties intégrantes de la structure globale. Ces deux dimensions, souvent étroitement liées l'une à l'autre, comprennent les trajectoires de développement et les facteurs environnementaux (au sens large). La plupart des maladies mentales sont maintenant considérées comme des troubles neuro-développementaux, la maturation du système nerveux interagissant avec une grande variété de facteurs extérieurs avant même la naissance. De très nombreuses recherches ont été menées sur de multiples facteurs de risque, dans des domaines aussi variés que les infections prénatales et les maltraitances ou négligences en

début de vie, susceptibles de constituer un risque ultérieur de maladie mentale. Cependant, les systèmes diagnostiques actuels ne promeuvent pas nécessairement une approche intégrative des schémas de développement susceptibles de conduire à la résilience ou au développement d'un trouble, et ne fournissent pas non plus de compréhension précise des raisons pour lesquelles une anomalie particulière peut provoquer des troubles différents (par exemple, l'existence d'un stress au cours des premiers moments de vie représente un risque à la fois pour le développement de la dépression, pour l'état de stress post-traumatique [ESPT] et pour le trouble de personnalité borderline). L'un des principaux objectifs du projet RDoC est de recentrer la recherche sur les systèmes les plus pertinents pour décrire le déroulement des trajectoires lorsqu'elles interagissent avec divers événements – non seulement pendant l'enfance, mais tout au long de la vie.

Certains auteurs ont reproché au projet RDoC de favoriser une approche réductionniste exclusivement centrée sur la génétique et les biomarqueurs, en excluant toutes les influences sociales (par exemple, [16]). Mais cela n'est pas exact, comme certains fins commentateurs l'ont fait remarquer (par exemple, [5]). L'une des ambitions fortes du projet est de développer une meilleure compréhension des mécanismes en jeu qui font que certains facteurs, comme des événements de la vie ou l'environnement social, interagissent avec le développement pour produire une gamme variée de résultats observables.

Comme mentionné ci-dessus, le projet RDoC est un cadre de travail conçu pour encourager et s'adapter en permanence aux nouveaux résultats issus des recherches scientifiques. Comment ces adaptations seront-elles envisagées, compte tenu de la structure actuelle de la matrice ? Les construits doivent être considérés comme des dimensions particulièrement prometteuses, qui peuvent être étudiées dans le cadre d'un schéma expérimental global, comme cela a été approuvé par les participants des groupes de travail qui avaient mis en avant leur applicabilité à de nombreux problèmes cliniques. Ainsi, les construits actuels sont particulièrement intéressants pour les chercheurs souhaitant mener des recherches sur la thématique du projet RDoC, mais ils servent aussi d'exemples à ceux qui souhaiteraient mener des études de validation en vue de proposer un nouveau construit. Le groupe de travail des RDoC s'est engagé à régulièrement mettre à jour la matrice, même si cela, en fait, n'est pas indispensable car les chercheurs sont toujours libres de soumettre des demandes de subvention pour de nouveaux construits (ou des révisions des construits actuels). Comme toujours, la pertinence de ces nouvelles propositions sera évaluée par le système d'évaluation par les pairs du NIMH et des *National Institutes of Health* (NIH).

4. LES PRINCIPAUX POSTULATS DU RDOC

Le projet RDoC adopte des perspectives très différentes par rapport aux systèmes traditionnels de la psychopathologie. Certaines de ces implications étant fines et subtiles, des

	UNITÉS D'ANALYSE							
DOMAINES / CONSTRUITS	Gènes	Molécules	Cellules	Circuits	Physiologie	Comportement	Mesures auto- rapportées	Paradigmes
Système de valence négative								
Menace aiguë (« peur »)								
Menace potentielle (« anxiété »)								
Menace soutenue								
Perte								
Réaction à la non récompense								
Système de valence positive								
Motivation d'approche								
Réponse initiale à la récompense								
Réponse soutenue à la récompense								
Système d'apprentissage								
Habitude								
Systèmes cognitifs								
Attention								
Perception								
Mémoire de travail								
Mémoire déclarative								
Comportement de langage								
Contrôle cognitif								
Système des processus sociaux								
Appartenance / attachement								
Communication sociale								
Perception / compréhension de soi								
Perception / compréhension des autres								
Éveil / Systèmes de modulation								
Éveil								
Rythmes biologiques								
Veille-sommeil								

Fig. 1. La matrice des critères pour les Domaines de Recherche.

précisions supplémentaires sur son fonctionnement peuvent être utiles.

L'une des controverses autour du DSM-5 a été de savoir si les troubles décrits peuvent être considérés comme qualitativement différents de la normalité (par exemple, [30]) ou s'ils s'inscrivent dans un continuum sans distinction nette entre le fonctionnement normal et le trouble pathologique (par exemple, [13]). Ce débat, à ce jour non résolu, devrait évidemment être éclairé par toutes les données relatives à la répartition globale du fonctionnement « normal » en ce qui concerne les fonctionnements qui sont adaptatifs, ceux qui sont légèrement altérés ou ceux enfin qui sont gravement altérés. Malheureusement, il n'y a jamais eu dans l'histoire [récente] de consensus autour des domaines du fonctionnement normal dans les sphères cognitives et émotionnelles, et il n'en existe pas non plus sur les façons de les mesurer. Cependant, au cours des dernières décennies, grâce au développement de technologies de plus en plus pointues dans l'analyse structurelle et fonctionnelle des circuits cérébraux et grâce aussi à la sophistication croissante des mesures comportementales, les principaux systèmes cérébraux ont été mieux délimités et mieux reliés à leurs productions fonctionnelles. Les recherches comparatives ont profondément remis en cause l'idée qu'il existait une exception humaine justifiant d'introduire des dichotomies problématiques entre l'esprit et le cerveau. Elles ont au contraire mis en lumière la surprenante conservation des gènes, des neurotransmetteurs et des fonctions comportementales au cours de l'évolution – même chez les modèles animaux tels que les mouches du vinaigre et le poisson zèbre, sans parler des mammifères tels que les rongeurs et les primates [22].

Pour n'en donner que trois exemples :

- le « système de la récompense » identifié de manière un peu sommaire par Olds et Milner [20] a ouvert la voie à une compréhension de plus en plus fine du [fonctionnement du] striatum dorsal et ventral et de la différenciation associée des fonctions telles que l'expérience de la récompense, la recherche de la récompense, l'apprentissage des aléas de la récompense, jusqu'au développement des habitudes (par exemple, [4,27]) ;
- les réponses aux menaces aiguës et aux menaces potentielles ont été distinguées sur le plan comportemental et reliées à des circuits distincts ainsi qu'avec des composants régulant de manière dynamique ces réponses [7,19] ;
- les systèmes qui mettent en œuvre les opérations cognitives liées à la mémoire de travail, dont l'existence fut d'abord postulée à partir d'études comportementales à la fin des années 1960 et dans les années 1970, sont désormais caractérisés de manière fiable [1,2]. Il est important de noter que de nombreux paradigmes ont été développés pour pouvoir mesurer à la fois la performance comportementale et l'activité cérébrale fonctionnelle qui y est associée, et cela dans de larges populations, donnant ainsi une idée de la distribution normale des comportements ; et évidemment cette caractérisation, de manière réciproque, permet de quantifier dans quelle mesure différents aspects du

fonctionnement [d'un individu] s'écartent de la normalité. Il est important de noter que ces nouvelles découvertes ne se limitent pas aux expériences de laboratoire, mais portent également sur les outils dérivés de la psychométrie, étroitement liés au fonctionnement dans la vie réelle (par exemple, [21]).

En ce qui concerne le projet RDoC, plusieurs conséquences découlent de ces considérations. Premièrement, les RDoC adoptent une approche translationnelle des troubles pathologiques, concevant (à ses fins expérimentales) la pathologie en termes de déviations des systèmes fonctionnels fondamentaux. Tandis que la recherche translationnelle est presque devenue un cliché dans la recherche contemporaine, le projet RDoC marque un changement d'orientation subtil mais significatif en psychiatrie. L'approche standard de la maladie psychiatrique a consisté à définir un trouble mental (sur la base de signes et de symptômes), puis à rechercher la pathophysiologie sous-jacente à ces symptômes. Le projet RDoC, lui, pose plutôt ce genre de questions : « Quelle est la répartition normale d'un trait ou d'une caractéristique donnée ? Quel est le système cérébral qui met principalement en œuvre cette fonction ? Et comment pouvons-nous comprendre, aux différents niveaux des mécanismes en jeu [3], ce qui explique l'apparition d'une dysrégulation ou d'un dysfonctionnement dans ces systèmes de manière dimensionnelle, en allant du normal au pathologique ? » Cette stratégie présente des avantages évidents en termes de transfert de la recherche fondamentale à tous les niveaux d'analyse cliniques, car le transfert en est relativement simple. Mais la tâche est plus ardue pour les cliniciens chercheurs, car les symptômes qu'ils ont l'habitude d'étudier n'apparaissent pas en tant que tels dans la matrice des RDoC. Une autre implication de l'approche translationnelle est que le projet RDoC est agnostique par rapport aux catégories des troubles actuels. Il n'a aucune prétention à « comprendre » ou à « expliquer » les troubles du DSM ou de la CIM en termes de fonctions ; son but est plutôt de chercher d'abord à comprendre comment différents systèmes peuvent être plus ou moins dérégulés, puis à relier ce dérèglement aux symptômes correspondant.

Par ailleurs et de manière connexe, le projet RDoC incorpore dans la psychopathologie une approche dimensionnelle dont la nature est d'examiner, pour reprendre une citation du Plan Stratégique du NIMH pour les RDoC, « l'éventail complet, allant du normal jusqu'à l'anormal, des variations des composantes fondamentales [c'est-à-dire des dimensions], afin d'améliorer la compréhension de ce qui est typique et de ce qui est pathologique ». En fait, le cadre des RDoC omet intentionnellement toutes les définitions des troubles pathologiques, les seuils fixés ou les points de coupure établissant des niveaux de psychopathologie. Étant donné que de tels seuils peuvent biaiser la manière dont les recherches sont menées (en particulier en raison de l'inertie des catégories de troubles déterminés par la CIM et le DSM), l'objectif est simplement de collecter des données sur les dimensions qui permettront de prendre les futures décisions sur ces sujets, et qui seront effectuées sur la base des mesures quantitatives plutôt que sur celle du

consensus clinique. En outre, la disponibilité de mesures quantitatives fidèles et valides pourrait permettre avec le temps des ajustements tenant compte des résultats d'études épidémiologiques réalisées sur les risques et les conséquences, comme cela souvent s'est produit au fil des dernières décennies, par exemple dans le domaine de l'hypertension artérielle [12].

Un point important à cet égard est que [le projet RDoC] ne présuppose jamais que les différentes mesures d'un construit particulier s'inscrivent dans une relation linéaire, comme on pourrait le présupposer si l'on suivait un modèle de sévérité simple. De fait, la recherche de points de disjonction et de fonctions non linéaires est une des raisons principales qui motivent l'adoption d'une approche purement empirique. Un exemple de ce phénomène est la courbe classique en forme de « U » inversé qui permet de relier l'éveil et le niveau de performance [15]. Tucker et collaborateurs [28], dans une autre étude, ont enregistré un potentiel évoqué cognitif qu'ils ont appelé « négativité liée à l'erreur » (*Event-related negativity*, ERN), lequel permettrait dans ce cas précis de démontrer l'existence d'une réponse plus marquée lorsque le sujet reçoit un retour d'information concernant les erreurs qu'il réalise dans une tâche. Or, comme on pouvait s'y attendre, les patients dépressifs présentaient des ERN plus grandes que dans le groupe contrôle ; en revanche, l'un des résultats inattendus fut de constater qu'il existait un rapport quadratique avec la sévérité de la dépression, si bien que les ERN de grande taille n'étaient observés que chez les patients présentant des scores modérés de dépression (mais pas chez ceux qui présentaient des scores légers, ou au contraire sévères).

Certains spécialistes pourraient reprocher à l'accent mis [dans le projet RDoC] sur l'approche translationnelle de trop simplifier la richesse de la psychopathologie, ou encore objecter l'impossibilité, dans l'état actuel des connaissances, d'expliquer d'une manière aussi directe et translationnelle les symptômes psychiatriques complexes. Ainsi, on a pu entendre, de manière informelle dans des conférences, l'idée que la psychose serait une « boîte noire » dans le projet RDoC. La réponse à cette objection consiste dans la conviction que, si jamais le champ d'étude [de la psychopathologie] peut un jour établir un système de diagnostics fondé sur les neurosciences, alors tôt ou tard il sera essentiel d'expliquer les symptômes complexes en termes de dérèglement de certaines opérations cérébrales de base (comme dans les exemples cités plus haut). Ainsi, les hallucinations pourraient être abordées en partie via l'examen des systèmes qui interprètent l'intégration des informations perceptives [8], tandis que les réseaux assurant la médiation des fonctions liées au langage, à la mémoire de travail, à la mémoire déclarative et à l'apprentissage pourraient être des voies prometteuses pour éclairer les mécanismes du délire [26]. La prise de conscience progressive qu'un certain niveau de manifestations psychotiques existe dans la population générale [29], ainsi que chez beaucoup des patients ambulatoires en psychiatrie [9], va dans le sens de l'idée que ces symptômes sont répartis de

manière dimensionnelle dans la population générale, et qu'ils ne sont pas simplement la manifestation d'un état pathologique sévère et qualitativement distinct. Il apparaît par conséquent qu'un des enjeux essentiels d'un système de classification expérimental est d'inciter les chercheurs à abandonner leurs manières traditionnelles de penser les troubles mentaux et de chercher des idées expérimentales nouvelles et prometteuses.

Une autre difficulté à propos du projet RDoC concerne la relation qui existe entre les différentes mesures des RDoC pour représenter les signes et les symptômes, alors que ceux-ci sont les manifestations cliniques qui de fait amènent les patients à consulter. L'un des enjeux centraux du projet RDoC (et l'un des éléments prioritaires dans le programme de financement des appels à projet) sera de parvenir à établir des relations en termes de mécanismes qui expliquent comment certaines perturbations dans le fonctionnement d'un ou de plusieurs construits (tels qu'ils sont établis par les différentes Unités d'Analyse) aboutissent à des altérations ou à des symptômes caractérisés. Nonobstant son approche centrée sur la recherche translationnelle, le but primordial du projet RDoC est de mieux comprendre les souffrances dont les patients font l'expérience dans leur vie, et c'est ce but primordial que les membres des groupes de travail avaient en tête quand ils ont établi la liste des construits du projet RDoC.

Dans le cadre diagnostique actuel, l'accent n'est pas tant mis sur les symptômes eux-mêmes que sur la façon de les regrouper en différents troubles pathologiques suivant le système polythétique du DSM. Cela est particulièrement net en recherche clinique et thérapeutique, où les catégories diagnostiques sont centrales puisqu'elles jouent tantôt le rôle de variable indépendante, tantôt celui d'indicateur du traitement : les algorithmes polythétiques ont pour fonction de relativiser les symptômes individuels, qui n'ont d'importance qu'à mesure où ils servent à établir le diagnostic. Dès lors, l'une des forces du projet de recherche des RDoC sera de se concentrer sur un problème clinique spécifique qui pourrait être mieux expliqué grâce à un protocole de recherche combinant certaines Unités d'Analyse en vue de mettre en évidence les mécanismes du dysfonctionnement en jeu.

5. METTRE EN PLACE LA TRANSITION DE LA CIM ET DU DSM VERS LES RDOC

À quoi pourra ressembler le prototype d'un protocole de recherche RDoC ? Il faut imaginer un protocole expérimental incluant des sujets présentant un large éventail de fonctionnement mesuré de manière dimensionnelle, du fonctionnement normal à altéré, et caractérisé en fonction du ou des construit(s) qu'on cherche à étudier. Et bien que beaucoup des enquêtes viseraient à inclure des échantillons de sujets présentant un niveau de déficit cohérent avec les critères diagnostiques actuels, l'accent dans le protocole serait exclusivement mis sur les construits des RDoC, sans jamais recourir aux diagnostics de la CIM ou du DSM. (On

reconnaît néanmoins que pendant longtemps, dans les années à venir, ces diagnostics resteront nécessaires pour les dossiers médicaux et pour les assurances) On peut même aller jusqu'à imaginer, par exemple, une étude portant sur l'activité du circuit de la récompense (en lien avec l'anhédonie et/ou la manie) qui constituerait ses échantillons à partir de la quasi-totalité de la population des adultes qui ont déjà recours à un traitement – que ce soit pour le spectre de l'humeur ou de l'anxiété, pour le spectre [des troubles] psychotiques, les troubles de l'alimentation, les troubles de la personnalité ; et pour bien explorer toute la dimensionnalité [des manifestations], l'échantillon inclurait également des sujets présentant des troubles psychopathologiques relativement mineurs, par exemple un diagnostic de trouble de l'adaptation, et inclurait même des personnes qui ne présentent pas tous les critères d'un diagnostic. La même approche pourrait être utilisée pour étudier les fonctions exécutives chez une grande variété d'enfants, depuis ceux qui souffrent d'un trouble du spectre de l'autisme, à ceux qui sont diagnostiqués d'un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité ou d'un trouble de l'humeur ou de l'anxiété (et là encore, on pourrait inclure ceux qui ne présentent pas tous les critères d'un diagnostic). Deux mises en garde très importantes sont nécessaires pour envisager ce type de protocole expérimental en pratique. Premièrement, il y a certaines considérations évidentes concernant la manière de fixer des critères appropriés d'inclusion et d'exclusion. Les critères d'exclusion habituels pour les affections des troubles neurologiques, pour les déficiences intellectuelles, les abus chroniques de substances chez les adultes, etc., continueront d'être utilisés. En revanche, il conviendra stratégiquement d'élargir les critères d'inclusion des sujets témoins, permettant ainsi d'intégrer plus de manifestations psychopathologiques présents et passés. Pour les adultes comme pour les enfants, il est également essentiel, étant donné l'accent mis sur les mesures normatives, de prendre en compte les stades typiques du développement (par exemple, le développement cognitif et physique chez les enfants, ou encore le ralentissement cognitif chez le sujet âgé). Deuxièmement, il est à noter que les études de ce type pourront apporter d'autant plus d'informations qu'elles s'appuieront sur un ensemble de recherches antérieures mettant déjà en jeu les construits et les protocoles expérimentaux en question ; pour prendre un exemple, les études qui ont établi de manière consistante l'existence d'une dimension anhédonique à travers le spectre de l'humeur/anxiété fourniront un socle solide pouvant être étendu aux troubles psychotiques et à d'autres troubles mentaux.

Des protocoles expérimentaux tels que ceux qu'on vient de décrire (simplifiés ici à l'extrême par souci de brièveté) peuvent être considérés comme le « gold standard » de la mise en place par le projet des RDoC du but fixé selon le plan stratégique du NIMH. En conséquence, un aspect décisif du programme RDoC est d'aider les chercheurs à réussir la transition – sur le plan à la fois conceptuel et pratique – depuis la CIM et le DSM jusqu'à un point de vue

dimensionnel. Cet aspect a été continuellement au centre des préoccupations du groupe de travail du NIMH, car le système du DSM comme celui de la CIM sont utilisés depuis si longtemps dans la recherche et dans la pratique clinique qu'il faut bien mettre en place une transition pour pouvoir envisager la psychopathologie sous d'autres perspectives. Toutes ces questions dépendront non seulement de [la capacité des chercheurs] à s'habituer à la signification des données fournies par les nouvelles échelles de mesure (par exemple, pour mesurer l'anhédonie ou pour mesurer la mémoire de travail), mais également de la réalisation d'un « modèle mental » pour les patients vus à travers le prisme des RDoC. Le même cadre psychopathologique sera présent, bien entendu, mais conçu et mesuré de différentes manières.

L'approche générale pour mettre en œuvre cette transition devra incorporer, à l'intérieur des expériences, diverses combinaisons de construits RDoC et de catégories de troubles venant du DSM ou de la CIM. Pour assurer la transition, ces mesures peuvent être utiles mais elles sont dans le même temps riches d'inconvénients. Une des difficultés sera la tentation de continuer de privilégier les catégories pathologiques au détriment des dimensions : le risque est que les chercheurs continuent de considérer les seuils diagnostiques comme des points de démarcation entre le normal et le pathologique, et qu'ils continuent du coup de voir la pathologie à travers la lentille du DSM et de la CIM, au lieu de s'habituer à l'idée des construits fonctionnels renvoyant à des systèmes neuronaux. Il existe également un biais potentiel évident dans la constitution des groupes, qui risque de court-circuiter les recherches dimensionnelles, si l'on se restreint à recruter principalement des patients qui remplissent les critères diagnostiques actuels, qu'ils soient en demande de traitement ou qu'ils soient recrutés suivant des stratégies différentes. En résumé, ces étapes de transition font courir le risque que les chercheurs continuent à considérer leurs patients – à la fois sur le plan clinique et dans la formulation des protocoles de recherche – selon les termes familiers du DSM, et qu'on ne parvienne pas à imposer cet « *esprit du temps* » de la médecine de précision dont le projet RDoC est pourtant censé faciliter l'accomplissement. Pour toutes ces raisons, il est préférable de considérer les protocoles de recherche translationnelle comme des méthodes heuristiques temporaires valables uniquement pour un nombre limité de recherches, si l'on veut un jour que le cadre du projet des RDoC tire le maximum de ses potentialités.

Une fois ces mises en garde reconnues, on peut détailler les deux grandes approches que les chercheurs pourront mettre en œuvre pour assurer des protocoles de recherche transitionnelle. La première approche consisterait en études explorant les dimensions des RDoC au sein de groupes diagnostiques variés. La forme la plus simple de ce type de recherches consisterait à caractériser au sein du protocole deux ou trois catégories distinctes du DSM, avec un nombre N suffisant de patients pour chaque catégorie afin d'obtenir une puissance statistique satisfaisante. L'analyse pourrait

ensuite être menée sur la base d'un facteur issu du DSM, de la dimension RDoC, et de leurs interactions [mutuelles]. Si les échantillons N sont parfois trop petits pour permettre une analyse statistique d'interaction, ils peuvent être néanmoins assez larges pour permettre de distinguer les effets principaux issus du facteur DSM et de la ou des dimension(s) RDoC. À ces modèles expérimentaux, il est possible de greffer des ajouts importants, comme d'inclure d'autres sujets en vue d'explorer le large éventail des dimensions qu'on cherche à étudier. Comme on l'a dit auparavant, il sera important de pouvoir fixer des groupes contrôle avec des critères d'inclusion larges ; une autre possibilité sera d'inclure des personnes en demande de traitement mais qui ne répondent pas aux critères d'un diagnostic DSM (par exemple, dans une « forme fruste » d'un trouble où il manque juste un symptôme de la liste des critères polythétiques du DSM), ou encore des patients présentant des diagnostics non spécifiés (*Not Otherwise Specified*, NOS) du DSM. Comme avec toutes les études qui s'appuient sur le DSM, ce type de protocole de recherche souffre du problème de savoir comment il convient de concilier et d'analyser les nombres et les combinaisons variées de diagnostics comorbides – ce qui a constitué un obstacle persistant du DSM et l'une des raisons majeures de l'approche par les RDoC.

La seconde grande approche, sans doute plus directement compatible avec le schéma des RDoC, consisterait à inclure des sujets de tous les groupes diagnostiques dans l'une des grandes sections de la nouvelle « méta-structure » conçue en grande partie en commun entre le DSM-5 et la CIM-11, sans cibler un nombre spécifique N de patients pour chaque catégorie. Ces sections comprennent généralement un certain nombre de troubles de sévérité variable. Par exemple, la section consacrée au Spectre de la Schizophrénie regroupe le trouble schizotypique, le trouble schizophréniforme, l'épisode psychotique bref, etc. Comme on l'a mentionné plus haut, l'inclusion de sujets présentant une pathologie subsyndromique ou l'inclusion de personnes non symptomatiques, en plus des groupes témoins décrits ci-dessus, contribuerait à nourrir les objectifs d'une approche dimensionnelle. Un avantage supplémentaire d'inclure [dans les échantillons de recherche clinique] ces groupes plus variés est de mieux contribuer à la recherche en santé publique, dans la mesure où il s'agit de patients atteints de déficits tangibles mais qui sont généralement exclus de la plupart des études de physiopathologie ou d'essai thérapeutique simplement parce qu'ils ne rentrent pas dans l'un des diagnostics formels. À notre connaissance, il n'existe aucune bonne estimation du pourcentage de patients qui se situent dans cette zone grise, ni aucune donnée sur les conséquences de ces symptômes et de ces déficits en termes de santé publique. Enfin, un certain nombre d'études ont mis en évidence l'existence de déficits tangibles à partir de différents tests en laboratoire réalisés chez des parents de patients qui pourtant ne présentent aucun trouble clinique (par exemple, [25]). Si de telles études ont été utilisées pour prouver l'existence d'un risque héréditaire,

elles n'ont jusqu'à présent pas suffisamment attiré l'attention sur la manière dont de tels résultats pourraient éclairer les différences physiopathologiques actuelles qui (suivant la citation précédente) « améliorent la compréhension de ce qui est normal ou pathologique ».

Une version plus large de cette stratégie alternative d'échantillonnage des patients consisterait à inclure des sujets présentant des diagnostics initiaux tirés des différentes grandes sections de la méta-structure de la CIM et/ou du DSM, mais là encore sans limiter les sujets à deux ou trois catégories spécifiées. Ces groupes pourraient initialement comprendre des troubles psychopathologiques assez comparables, par exemple appartenant au spectre de la schizophrénie/spectre bipolaire ou aux troubles unipolaires de l'humeur/troubles anxieux. L'objectif, cependant, ne serait pas de distinguer des groupes particuliers comme on cherche généralement à le faire, mais plutôt d'en explorer la ou les dimension(s) sous-jacente(s) afin d'obtenir une compréhension plus complète des mécanismes pathologiques. À cet égard, pour prendre un exemple, Craddock et Owen [6] ont proposé un gradient pour la pathologie neurodéveloppementale qui, de manière continue, part de la déficience intellectuelle et progresse vers l'autisme, la schizophrénie, les troubles schizo-affectifs, les troubles bipolaires et la dépression unipolaire. Chacun de ces troubles n'est plus considéré comme une maladie à part entière, mais plutôt comme un intervalle particulier qui s'intègre au sein d'un gradient global. (Il est intéressant de noter que si l'on choisit des sujets dans les deux intervalles adjacents d'un gradient plus important, un résultat statistiquement significatif est pratiquement garanti d'emblée ; mais il est manifestement très trompeur, pour ne pas dire pire, de conclure qu'on aurait ainsi mis en évidence deux entités pathologiques qualitativement distinctes.)

Le deuxième grand type de protocole de recherche transitionnel consisterait à simplement utiliser un seul groupe en suivant la CIM ou le DSM, comme cela se fait habituellement. Cependant, les chercheurs fourniraient des analyses des différentes dimensions qui se dégagent du groupe, ce qui pourrait fournir davantage d'informations sur les sous-types ou sur des intervalles particuliers des dimensions, que ce qu'apportent les données issues du recueil des symptômes (pensons par exemple au succès relatif qui a pu être obtenu pour mieux comprendre et prendre en charge les signes végétatifs ou la dépression atypique à l'intérieur de la catégorie générale de la dépression unipolaire). Dans la plupart des cas, ce type de protocole de recherche restera moins prometteur pour remplir les objectifs à long terme du projet RDoC, car il ne peut pas contribuer à la compréhension des construits ou des mécanismes spécifiques qui pourraient recouper des critères diagnostiques transversaux dans les futurs systèmes nosologiques. Néanmoins, cette approche peut constituer un moyen utile pour les chercheurs qui ont des programmes de recherche concentrés sur un seul trouble mental de la CIM ou du DSM, d'amorcer la transition vers l'étude des

dimensions des RDoC. Comme cela a été dit précédemment, l'un des enjeux de ces études (qu'on retrouve dans tous les protocoles de recherche des RDoC) pourrait profitablement consister à explorer les trajectoires du développement, afin de comprendre comment les différences individuelles en termes de neuroplasticité contribuent, au fil du temps, à l'hétérogénéité de la symptomatologie et du fonctionnement des systèmes qui sont impliqués.

6. LE PROJET RDOC ET LA RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE

Si tous les procédés abordés jusqu'ici ont été orientés vers la psychopathologie, les opportunités existent aussi qu'on puisse utiliser à plus ou moins court terme les concepts des RDoC au sein des essais thérapeutiques. Un réquisit commun à tous les essais thérapeutiques en relation avec les RDoC sera le développement d'un ensemble de mesures valides permettant de distinguer de manière fiable un sous-type particulier, ou un intervalle d'une importance particulière le long d'une dimension, afin de prédire les résultats positifs d'un traitement thérapeutique. À titre d'exemple, étant donné l'hétérogénéité bien connue des catégories de la CIM et du DSM, la possibilité d'établir pour les catégories actuelles des sous-types définis en fonction des mécanismes serait susceptible d'améliorer la connaissance du type de traitement qui convient le mieux à chaque patient. Ainsi, l'ESPT est souvent considéré comme un prototype de trouble mental impliquant le « circuit de la peur ». Cependant, de nombreux patients atteints d'ESPT présentent une réponse affective émoussée quand ils sont confrontés à des difficultés affectives [14], ce qui pourrait être lié à l'existence de plusieurs traumatismes et/ou à la chronicité du trouble [17]. À partir de là, on peut s'attendre à ce que le modèle classique des thérapies d'exposition pour l'ESPT ne se montre efficace que pour les patients qui apparaissent très réactifs à la peur (chez lesquels la peur peut être supprimée), tandis que d'autres approches thérapeutiques pourraient être indiquées pour les patients qui présentent un type de réponse émoussé. Pour tester cette hypothèse (qui peut-être se pose aussi pour les autres troubles anxieux [17]), il faudrait développer des outils d'évaluation appropriés permettant de mesurer la réponse à la peur de manière fiable et idiographique – ce dont nous ne disposons pas pour l'instant, de nombreuses méthodes étant prometteuses mais aucune n'ayant encore été vraiment validée.

De la même manière, la recherche de nouveaux traitements pourrait être facilitée si l'on parvenait à identifier des sous-groupes de patients plus homogènes. Comme l'a fait remarquer un groupe de chercheurs travaillant dans l'industrie pharmaceutique, « en améliorant notre compréhension des mécanismes de la maladie et l'adéquation entre le bon traitement et le bon patient, on pourrait passer d'une forme de traitement identique pour tous à une thérapie ciblée et ainsi améliorer le rapport bénéfice/risque au profit des patients » [32]. En d'autres termes, le problème est que

les nouveaux traitements qui ciblent un mécanisme associé à un symptôme particulier n'ont qu'une faible chance de succès dans le cadre d'un essai prenant comme référence le DSM ou la CIM, car ce symptôme particulier n'est pas nécessairement partagé par tous les patients ayant le même diagnostic. À rebours, un des thèmes de recherche exemplaire du projet RDoC consisterait à chercher à mieux comprendre comment les différents aspects des systèmes liés à la récompense sont cliniquement rattachés à l'anhédonie (un symptôme de la dépression, mais qui est peut-être aussi un construit clinique à multiples facettes). Imaginons qu'un nouveau traitement pour l'anhédonie soit mis en place et qu'il permette de cibler un mécanisme qu'on aurait découvert grâce au perfectionnement des recherches : ce qu'on peut se risquer à prédire, c'est que ce traitement ne devrait montrer d'efficacité thérapeutique que chez ceux des patients déprimés qui présentent une anhédonie, mais qu'il devrait en revanche se montrer efficace aussi pour les patients ayant un autre diagnostic mais présentant une anhédonie mesurable. Une fois encore, « l'anhédonie mesurable » est ici un élément-clé qui réclame d'abord que des procédures soient validées et largement acceptées [par la communauté scientifique] pour que ce type d'essai thérapeutique puisse être mis en place.

7. CONCLUSIONS

Nous l'avons dit dès le début de l'article : le projet RDoC est un projet de financement à long terme conçu afin d'éclairer les futures versions des systèmes de classification. L'ensemble des recherches menées sous l'égide des RDoC a pour objectif de contribuer à rapprocher de manière décisive la psychiatrie de la médecine de précision, en identifiant les relations qui existent entre les altérations des systèmes neuronaux fondamentaux et les déficits fonctionnels – et en mettant particulièrement l'accent sur les trajectoires neurodéveloppementales ainsi que sur les facteurs environnementaux.

Sans doute, le point le plus important à retenir au sujet des RDoC est qu'il a pour vocation essentielle de fournir un cadre général permettant de mener des recherches sur les troubles mentaux suivant une perspective entièrement nouvelle. En ce sens, ce qui est le plus important à propos des RDoC, ce n'est pas la liste des construits ni la matrice en tant que telle qui les rassemble (bien que des milliers d'heures de travail aient déjà été consacrées à concevoir son organisation générale et ses éléments spécifiques), mais c'est l'idée de libérer les chercheurs en leur permettant de s'attaquer aux questions passionnantes que pose la recherche translationnelle fondée sur les neurosciences et les sciences du comportement, au lieu de se restreindre aux schémas contraignants des regroupements symptomatiques. L'idée principale de la matrice des RDoC est de fournir un cap aux chercheurs sur la manière générale dont ils peuvent entreprendre leurs premiers pas sur le long et difficile chemin qu'il reste à parcourir avant d'avoir atteint ce point à partir duquel des systèmes nosologiques fondés sur les

neurosciences seront devenus possibles (et tous les projets intermédiaires décrits précédemment comme autant de marches vers ce cap reflètent le fait qu'il faudra bien se résoudre à affronter une période de transition). Il n'est pas improbable que les résultats du projet RDoC devront être évalués en fonction du nombre de programmes de recherche qui, libérés du carcan des grilles diagnostiques actuelles, auront dépassé la matrice des RDoC pour proposer des directions entièrement nouvelles qui transcendent l'organisation du système actuel. Pareil résultat serait la preuve que l'imagination et la prouesse scientifiques sont bien présentes dans la communauté de la recherche clinique, car celle-ci est appelée à jouer le rôle le plus important en décidant de la manière dont les recherches, menées dans l'esprit de l'approche des RDoC, pourront contribuer à faire progresser la compréhension et le traitement des troubles mentaux dans les années à venir.

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] Baddeley AD, Hitch G. Working memory. In: Bower GH, editor. *Recent advances in learning and motivation*, Vol. 8. New York: Academic Press; 1974. p. 47–89.
- [2] Barch DM, Smith E. The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;64:11–7.
- [3] Bechtel W. Reducing psychology while maintaining its autonomy via mechanistic explanations. In: Schouton M, de Jong HL, editors. *The matter of mind: philosophical essays of psychology, neuroscience, and reduction*. Malden: Blackwell; 2007. p. 172–98.
- [4] Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav* 1995;20:1–25.
- [5] Bolton D. Should mental disorders be regarded as brain disorders? 21st century mental health sciences and implications for research and training. *World Psychiatry* 2013;12:24–5.
- [6] Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going . . . but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196:92–5.
- [7] Davis M. Neural systems involved in fear and anxiety measured with fear-potentiated startle. *Am Psychol* 2006;61:741–56.
- [8] Ford JM, Dierks T, Fisher DJ, et al. Neurophysiological studies of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Bull* 2012;38:715–23.
- [9] Gaudiano BA, Zimmerman M. Prevalence of attenuated psychotic symptoms and their relationship with DSM-IV diagnoses in a general psychiatric outpatient clinic. *J Clin Psychiatry* 2013;74:149–57.
- [10] Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174–9.
- [11] Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia, “Just the facts” 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res* 2011;127:3–13.
- [12] Kotchen TE. Historical trends and mile-stones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011;58:522–38.
- [13] Krueger RF, Eaton NR. Personality traits and the classification of mental disorders: toward a more complete integration in DSM-V and an empirical model of psychopathology. *Pers Disord Theory Res Treat* 2010;1:97–118.
- [14] Lanius R, Bluhm R. A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation. *J Psychiatr Res* 2006;40:709–29.
- [15] Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, et al. Catechol O-methyltransferase val¹⁵⁸-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:6186–91.
- [16] McLaren N. Cells, circuits, and syndromes: a critical commentary on the NIMH Research Domain Criteria project. *Ethical Hum Psychol Psychiatry* 2011;13:229–36.
- [17] McTeague LM, Lang PJ. The anxiety spectrum and the reflex physiology of defense: from circumscribed fear to broad distress. *Depress Anxiety* 2012;29:264–81.
- [18] Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci* 2012;14:29–37.
- [19] Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT. Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann NY Acad Sci* 2012;1251:E1–24.
- [20] Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954;47:419–27.
- [21] Patrick CJ, Venables NC, Yancey JR, et al. A construct-network approach to bridging diagnostic and physiological domains: application to assessment of externalizing psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2013;122:902–16.
- [22] Razafsha M, Behforuzi H, Harati H, et al. An updated overview of animal models in neuropsychiatry. *Neuroscience* 2013;240:204–18.
- [23] Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ, et al. Developing constructs for psychopathology research: Research Domain Criteria. *J Abnorm Psychol* 2010;119:631–9.
- [24] Smith GT, McCarthy DM, Zapolski TCB. On the value of homogeneous constructs for construct validation, theory testing, and the description of psychopathology. *Psychol Assess* 2009;21:272–84.
- [25] Snitz BE, MacDonald III AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 2006;32:179–94.
- [26] Tamminga CA, Stan AD, Wagner AD. The hippocampal formation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167:1178–93.
- [27] Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:537–55.
- [28] Tucker DM, Luu P, Frishkoss G, et al. Frontolimbic response to negative feedback in clinical depression. *J Abnorm Psychol* 2003;112:667–78.
- [29] Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res* 2002;54:59–65.
- [30] Wakefield JC. The perils of dimensionalization: challenges in distinguishing negative traits from personality disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2008;31:379–93.
- [31] Wakefield JC. Are you as smart as a 4th grader? Why the prototype-similarity approach to diagnosis is a step backward for a scientific psychiatry. *World Psychiatry* 2012;11:27–8.
- [32] Wong EH, Yocca F, Smith MA, et al. Challenges and opportunities for drug discovery in psychiatric disorders: the drug hunters' perspective. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1269–84.
- [33] Insel TR. Transforming diagnosis. www.nimh.nih.gov.
- [34] Insel TR, Lieberman JA. DSM-5 and RDoC: shared interests. www.nimh.nih.gov.
- [35] Belluck P, Carey B. Psychiatry's guide is out of touch with science, experts say. *New York Times*, May 6, 2013. www.nytimes.com.