

Recherche et innovation en psychiatrie

Marion Leboyer,
Paris France

- Université Paris-Est Créteil UPEC
- Département de Psychiatrie Hôpital Henri Mondor AP-HP
- Laboratoire NeuroPsychiatrie translationnelle Inserm U 55
- Fondation FondaMental

marion.leboyer@inserm.fr

La recherche et l'innovation en psychiatrie

**Pourquoi
innover** en
psychiatrie
et santé
mentale ?

Innover en
psychiatrie :
**c'est possible
et c'est
maintenant**

**Mais il y a
des freins** qu'il
faut lever



— —

La recherche et l'innovation en psychiatrie

Pourquoi innover en psychiatrie et santé mentale ?

Un des plus grands défis du 21^{ème} siècle : des maladies très fréquentes

MALADIES PSYCHIATRIQUES

dépressions bipolaires suicide schizophrénies
troubles anxieux autisme ADHD TOC.. :

nous sommes tous concernés

- **Français sur 4** a été est ou sera atteint par une maladie mentale
- 1^{ère} **cause d'années de vie perdues : 5 ans** de réduction d'espérance de vie
- **10 ans** de retard de diagnostic
- **1000 morts par suicide** par an 2^{ème} cause de décès des 15-24 ans

LA PANDÉMIE DE COVID- UN IMPACT GRAVE SUR LA SANTÉ MENTALE

Augmentation importante des nouveaux cas de

- **dépression** 3 %
- **suicides** 10 %
- **Troubles anxieux** 2 %

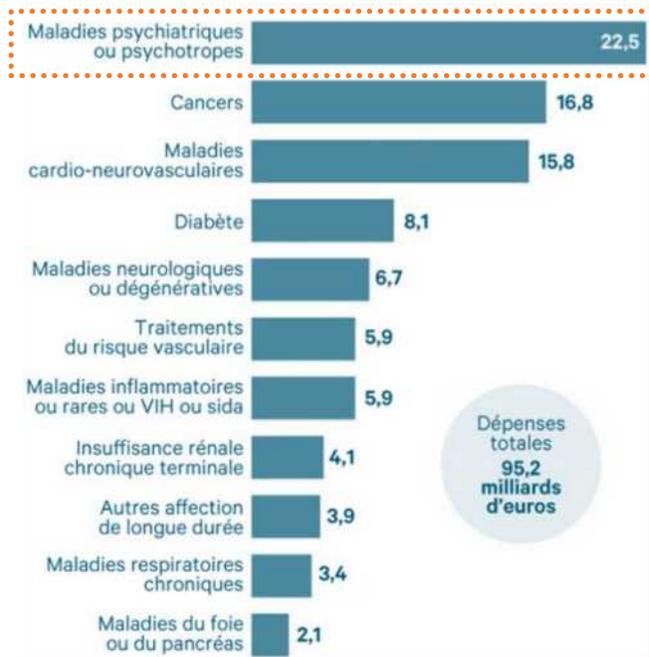
particulièrement chez les femmes les personnes précaires le personnel de santé et les jeunes

Un des plus grands défis du 21^{ème} siècle : des maladies très coûteuses pour nos sociétés

EN FRANCE

- 1^{er} poste de remboursement de l'assurance maladie : **Mds€ en**
- Coût direct et indirect : **Mds€ an en 2015** et **Mds€ an en 2025**

Les dépenses d'assurance-maladie liées aux maladies chroniques
En 2015 : 5 en milliards d'euros



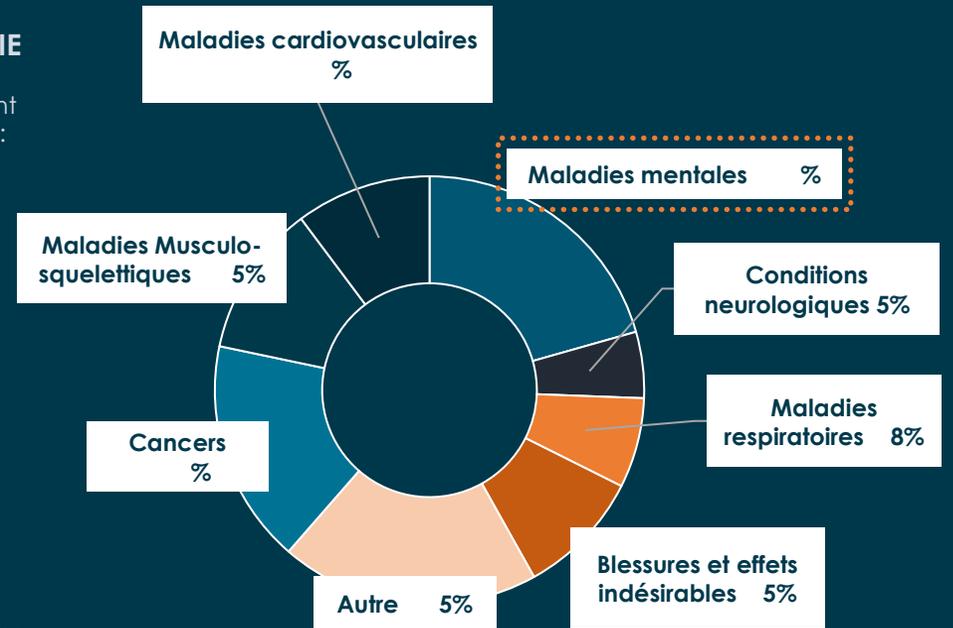
LES ÉCHOS / SOURCE : CNAMTS

AU NIVEAU MONDIAL

- 1^{ère} cause mondiale de handicap : OMS 2012
- 1^{ère} cause de dépenses de santé : **Mds€ an en Europe** (OCDE 2018)
- 1^{ère} cause d'années de vie perdues à cause de maladies

MALADIES ET ESPÉRANCE DE VIE

Part des maladies invalidantes réduisant l'espérance de vie*



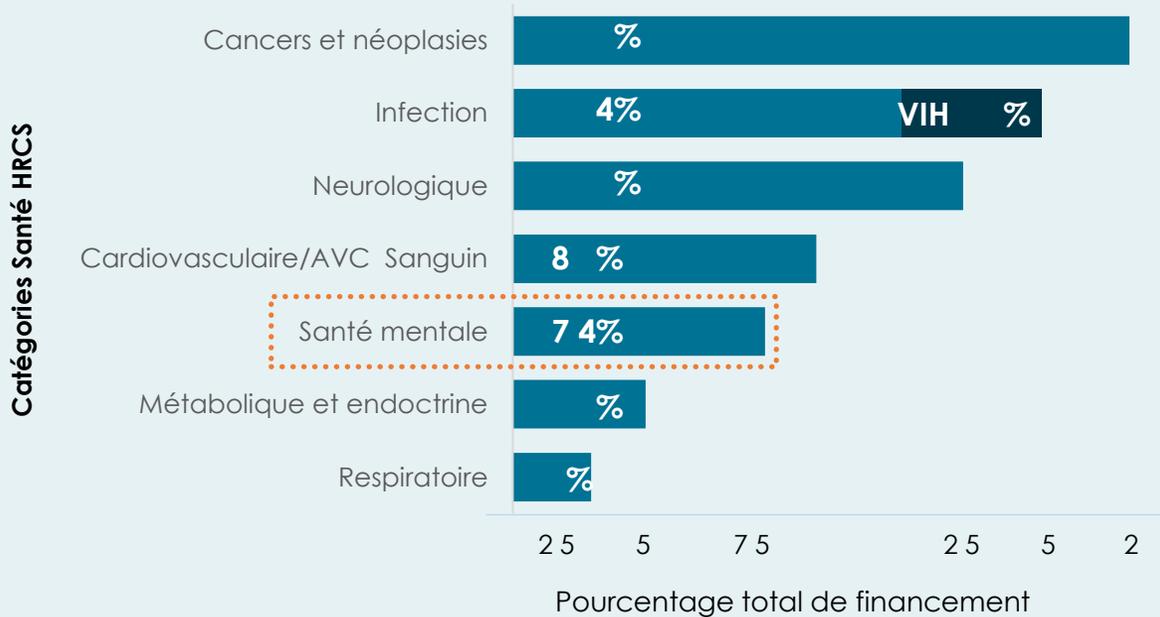
Sources : World Health Organisation; The Economist

*En raison d'un décès prématuré ou d'une invalidité pour les personnes atteintes de la maladie.

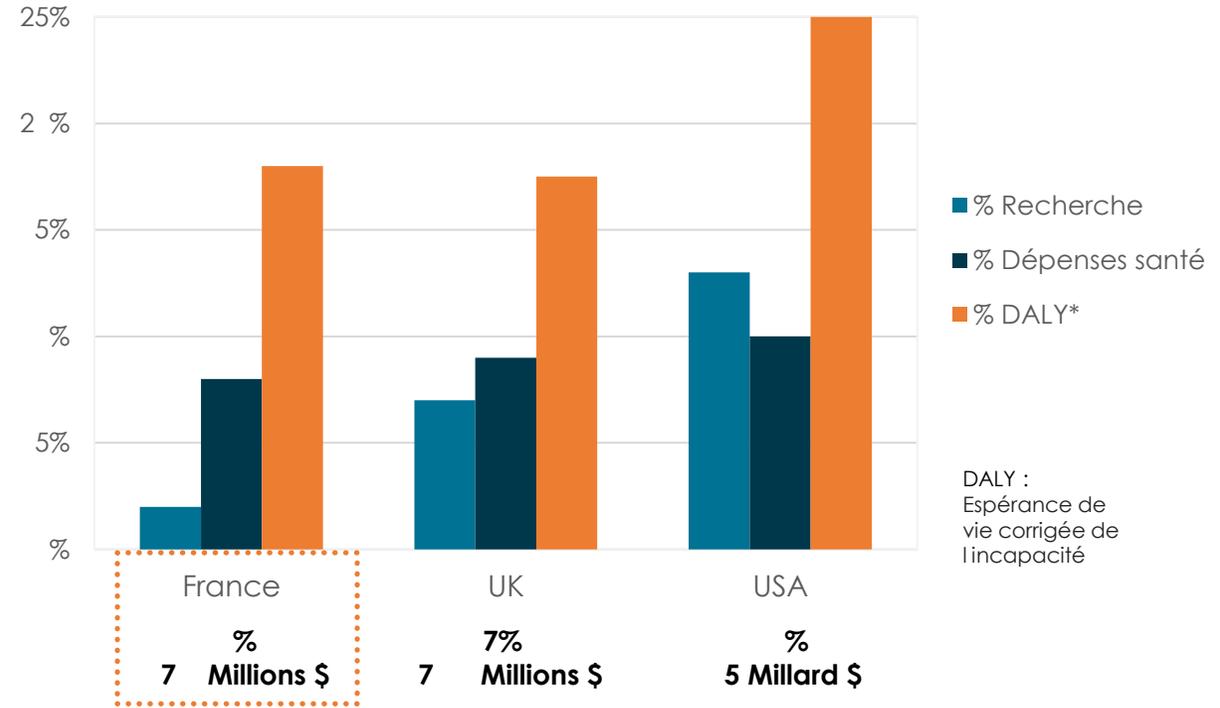
La recherche n'est pas assez financée au regard de l'enjeu de santé publique

POURCENTAGE DU FINANCEMENT DE LA RECHERCHE EN PSYCHIATRIE AU PLAN INTERNATIONAL

Comparaison entre l'investissement global dans la santé mentale et les autres maladies



FINANCEMENT DE LA RECHERCHE EN PSYCHIATRIE EN FRANCE PAR RAPPORT À LA GB ET AUX USA



Et pourtant un retour élevé des investissements dans la recherche en psychiatrie
Le plus élevé de toute la recherche biomédicale : 7%

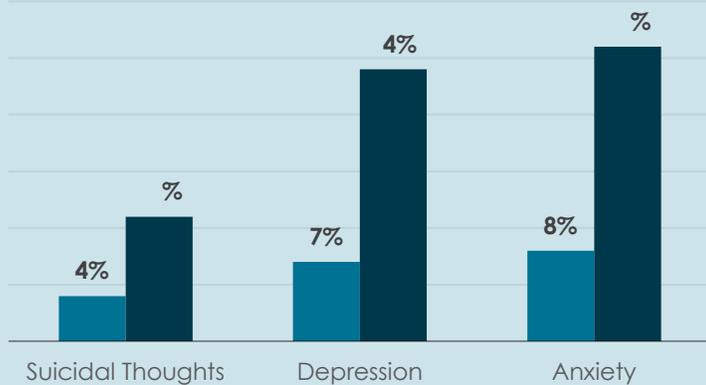
A hand is shown holding a human brain. The brain is partially covered by a semi-transparent blue overlay. The text is centered on this blue area. There are two small white dashes above the text.

Soutenir la recherche et l'innovation
**Innover en psychiatrie :
c'est possible et c'est maintenant**

Les 5 principales innovations en santé mentale

NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES POUR LA DÉPRESSION RÉSISTANTE : KETAMINE ESKETAMINE

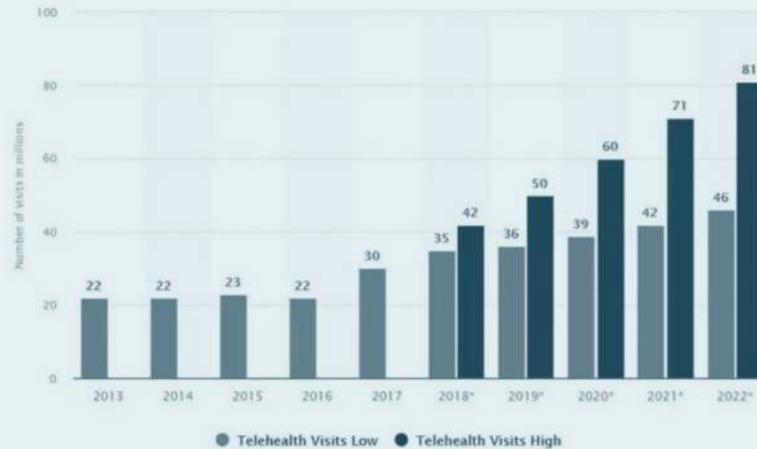
- 264 Millions de personnes déprimées dans le monde
- 2/3 patients ne répondent pas aux traitements existants
- 3 % augmentation post Covid



■ PRECOVID ■ POSTCOVID

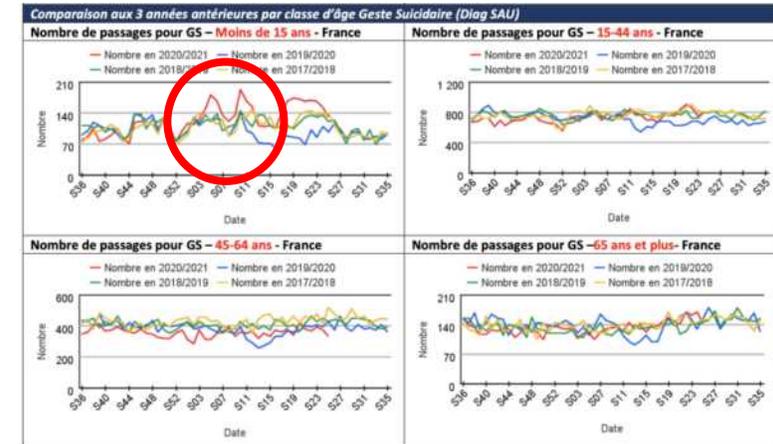
2 TÉLÉCONSULTATIONS

- Enorme développement durant la pandémie



3 INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET LES BASES DE DONNÉES

- Suivi des signaux de maladies/santé mentale



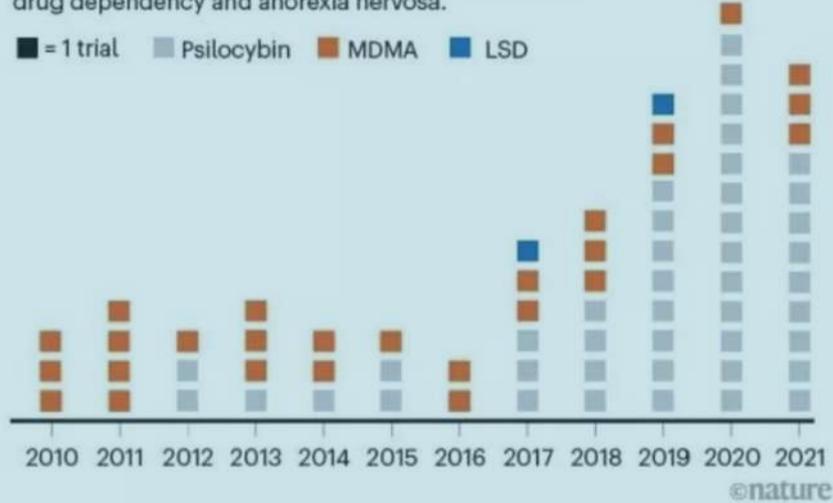
Les 5 principales innovations en santé mentale

4 PSYCHEDELICS PSYLOCYBINE

- Une nouvelle stratégie thérapeutique des troubles de l'humeur et des Stress post traumatiques

PSYCHEDELICS TAKE FLIGHT

Over the past decade, there has been an increase in clinical trials testing psilocybin, MDMA and LSD for use in psychiatric conditions, including depression, drug dependency and anorexia nervosa.



5 LES OUTILS DIGITAUX

- des mesures écologiques quantifiées des symptômes et du suivi
- Une nouvelle offre pour le déploiement des thérapies psychosociales



Mais l'industrie pharmaceutique s'est désengagée de l'innovation en psychiatrie : Comprendre les échecs des essais thérapeutiques ?

RAISONS POUR EXPLIQUER LES ÉCHECS

- **DES CRITÈRES D'INCLUSION INCORRECTS**
Des pathologies hétérogènes mais pas d'utilisation de biomarqueurs de stratification
- **PAS DE PRISE EN COMPTE DE L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE**
Des pathologies chroniques évoluant par stades mais les patients inclus dans les essais sont en général sévères chroniques résistants polymédiqués et sont inclus des années après le début de leur maladie
- **LES MÉDICAMENTS NE CIBLENT PAS UN MÉCANISME PRÉCIS**
La plupart des traitements sont dirigés vers la voie des monoamines ignorant les voies biologiques les mécanismes ou les autres facteurs étiologiques

RÈGLES DE LA PSYCHIATRIE DE PRÉCISION

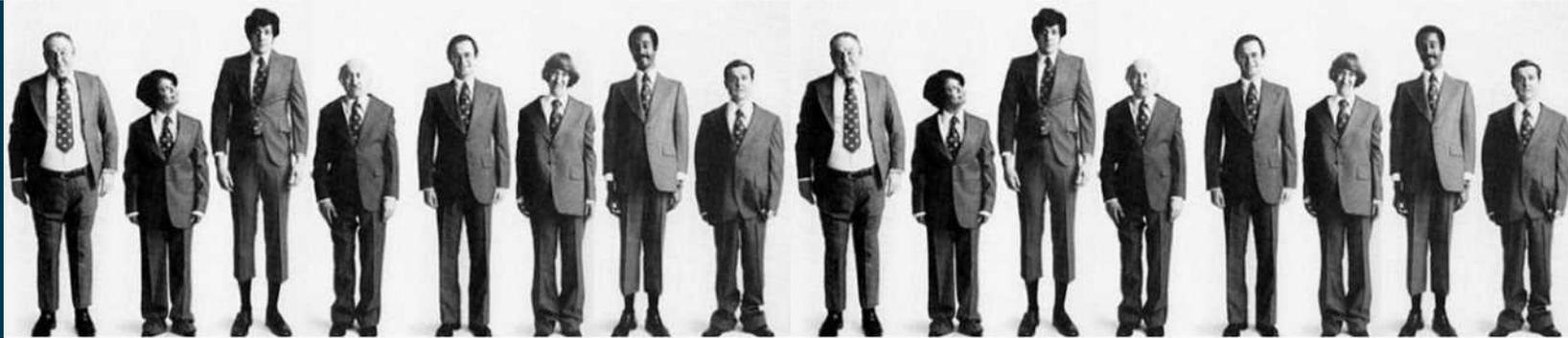
- **UNE CIBLE EXACTE**
les traitements doivent cibler un mécanisme étiologique spécifique
- **UN BIOMARQUEUR PRÉCIS**
le marqueur biologique doit permettre de sélectionner un patient donné
- **UNE MESURE D'EFFICACITÉ OBJECTIVE**
un marqueur objectif précis pour évaluer l'efficacité du traitement

Vers la psychiatrie de précision

Lever le blocage que constitue l'hétérogénéité des troubles psychiatriques pour apporter **le bon traitement au bon patient grâce à une médecine personnalisée.**

- Freine la recherche → non-réplication
- Freine les traitements → effets faibles

**ONE SIZE DOES
NOT FIT ALL**



. Les nouvelles technologies numériques pour la santé du cerveau



Récupération automatique des données patient

Données de parcours de soins
données de biologie

Captation de données passives et actives à partir des smartphones

Rythmes circadien Activité physique
Activité sociale Auto-évaluations



Alertes ciblées

Pour que le case manager
puisse réagir au plus tôt en
cas de signes de rechutes

Accès à des outils thérapeutiques sur son ordinateur

Remédiation cognitive thérapie cognitivo-
comportementale / Psycho-éducation



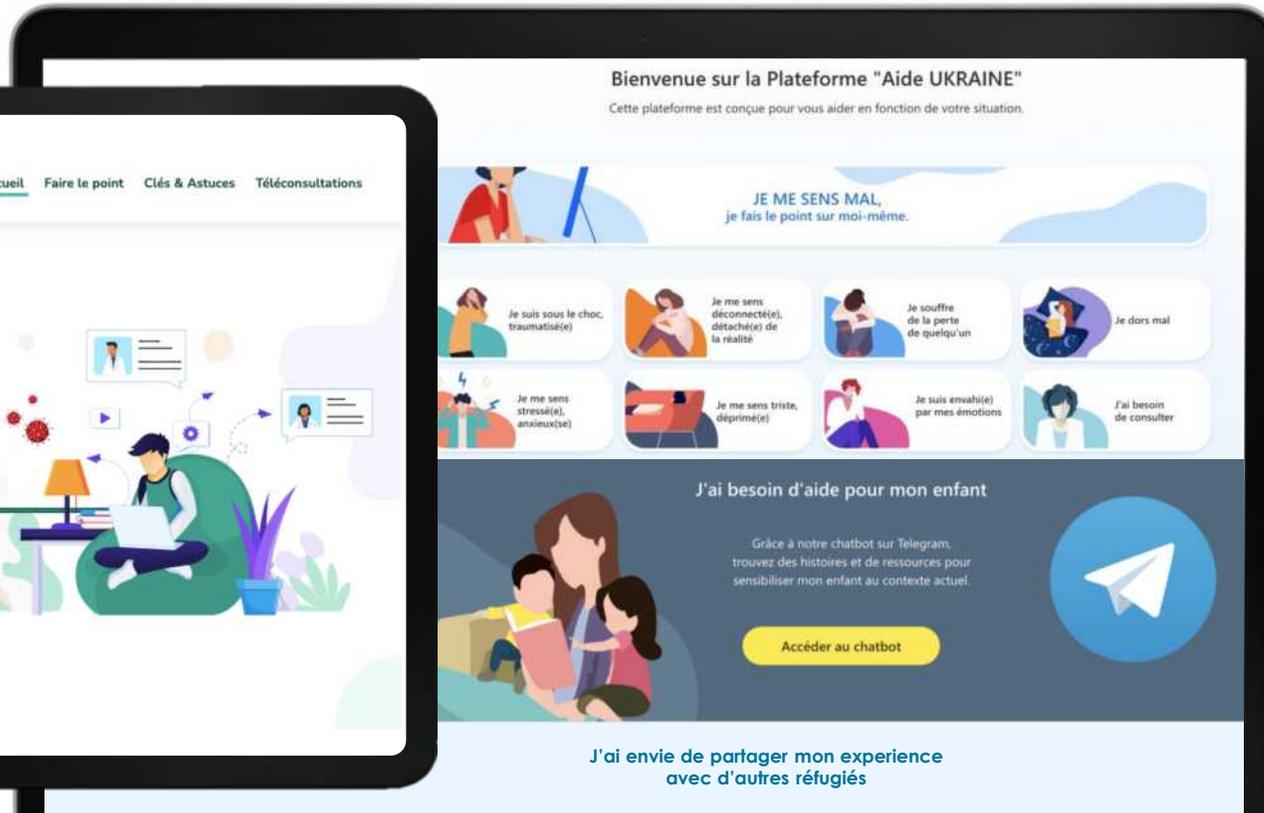
- Permettre aux professionnels de santé d'identifier les patients à risque de rechute pour prévenir les hospitalisations
- Offrir aux patients des outils de suivi de leurs symptômes et améliorer l'observance
- Faciliter l'accès aux thérapies psycho-sociales pour améliorer l'accès à des stratégies validées mais insuffisamment disponibles

. Les nouvelles technologies numériques pour la santé du cerveau

Plateforme Ecoute Etudiants Ile de France

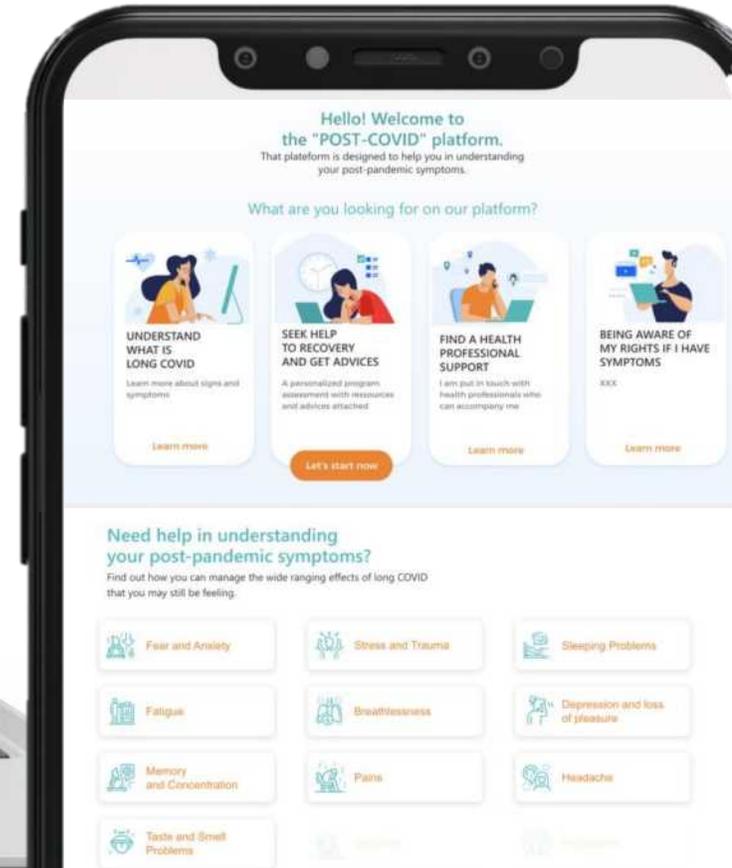


Plateforme Ecoute Ukraine



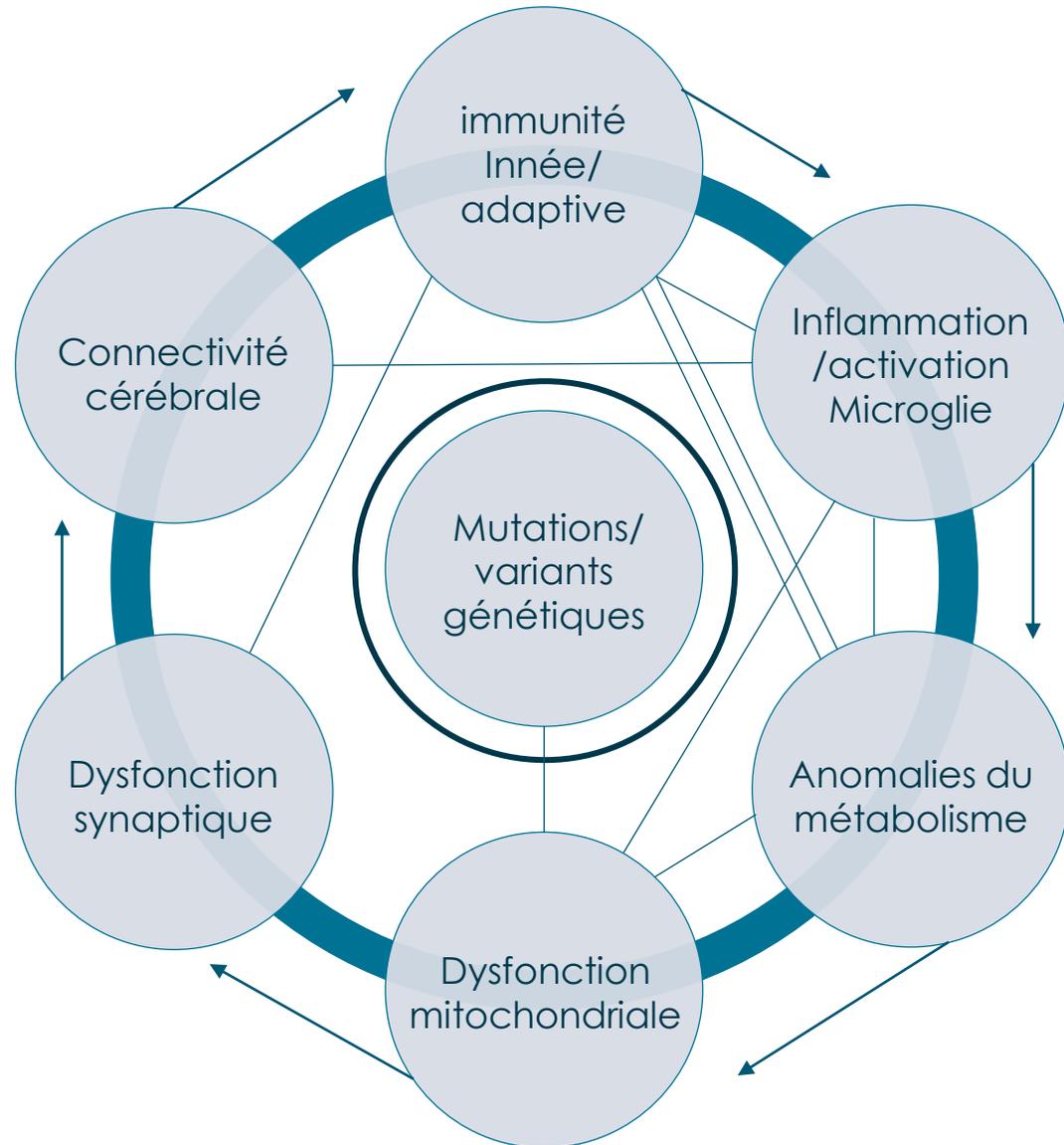
fondation
fondamental

Plateforme COVID-Long



. La compréhension des mécanismes biologiques des maladies mentales s'est considérablement améliorée

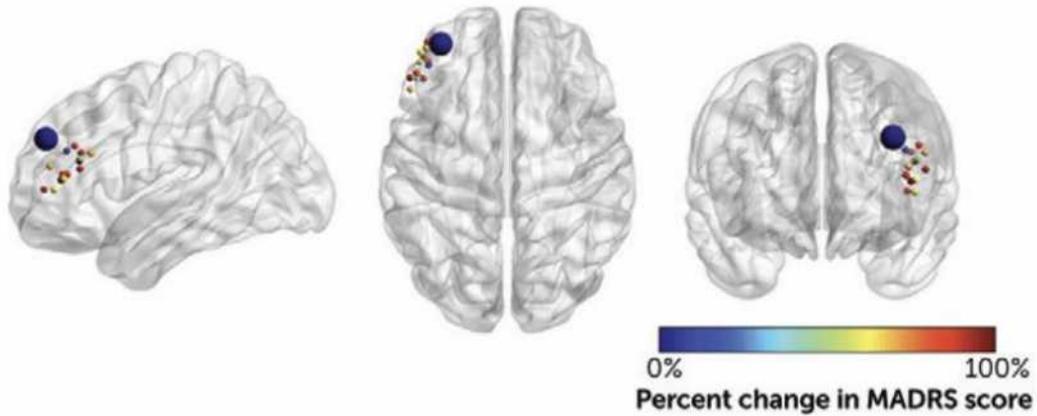
**DE NOUVELLES
CIBLES POUR
L'INNOVATION
THÉRAPEUTIQUES**



4. Imagerie cérébrale et TMS

Ciblage personnalisé par IRM fonctionnelle du cortex préfrontal en TMS dans la dépression

FIGURE 1. Individualized functional connectivity MRI-guided target locations for Stanford neuromodulation therapy in relation to an average F3 coordinate^a

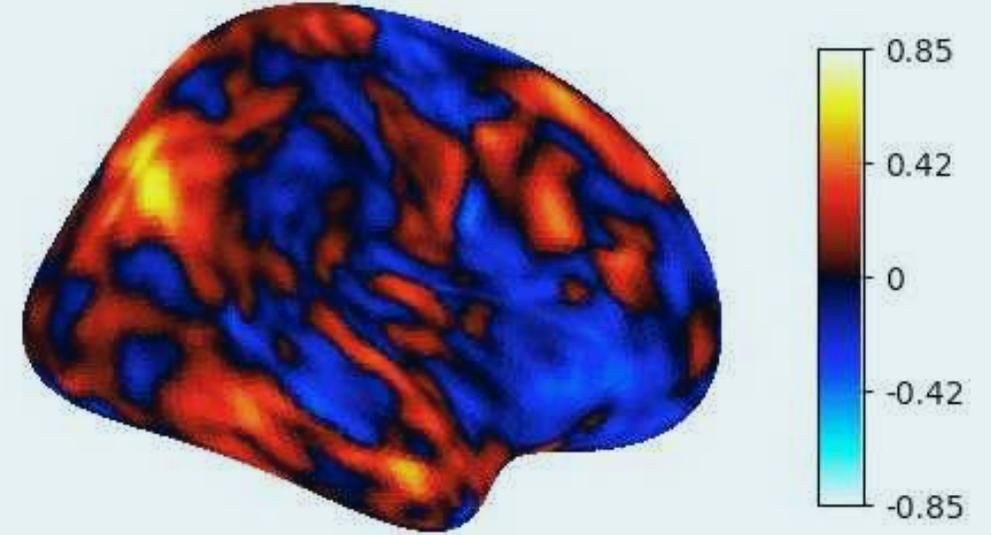


Ciblage standard bleu

Ciblage individualisé pour chaque sujet vert

L'individualisation du ciblage de la TMS améliore l'efficacité de la TMS

FDA Approval Sep. 2022



5. Utiliser les outils de la prévention

PRÉVENTION PRIMAIRE : suivre les populations à risque

- Prodromes chez les jeunes adultes
- Post infections en particulier post COVID
- Post traumatisme

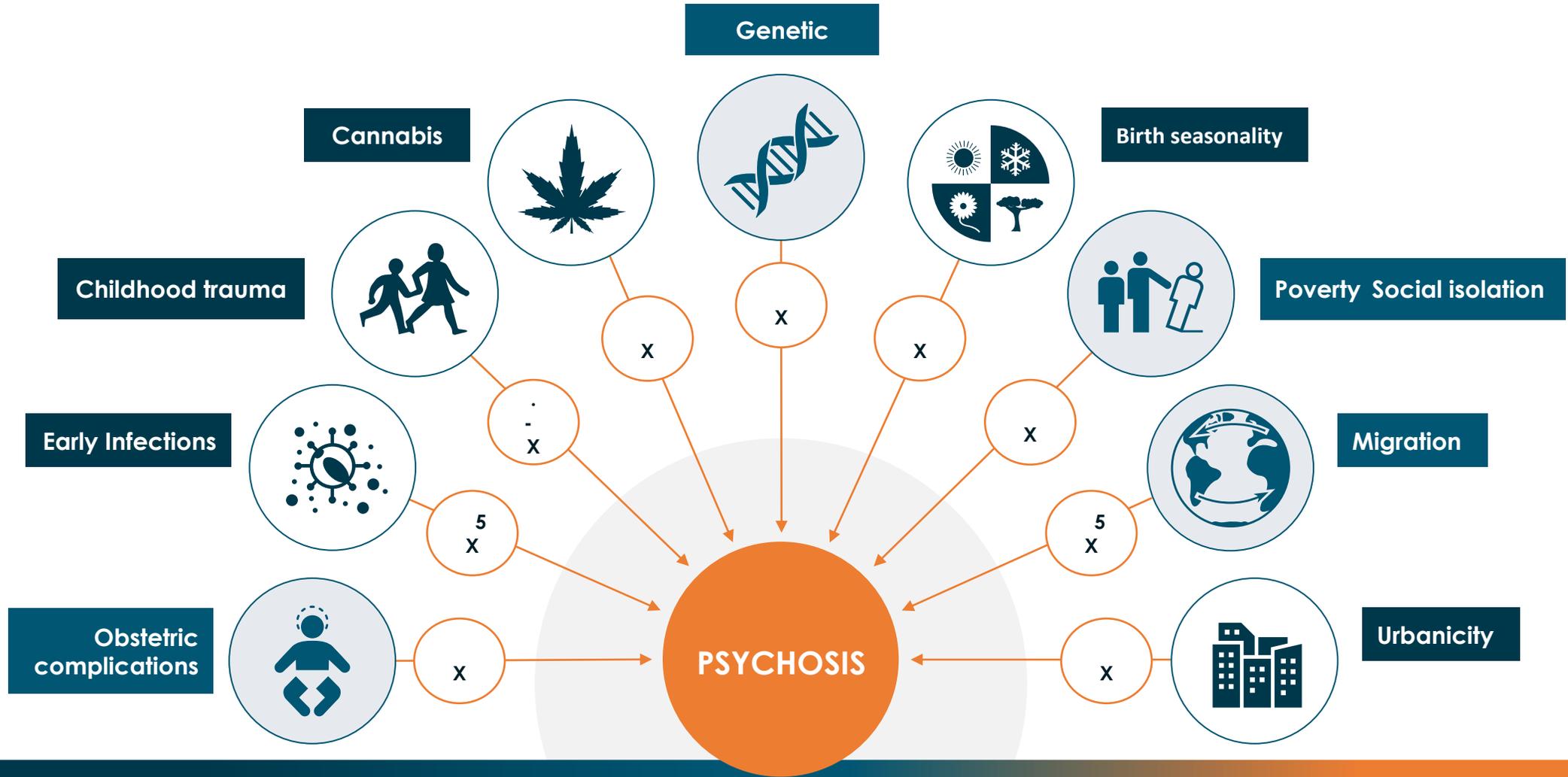
PRÉVENTION SECONDAIRE :

- Réduire les délais du diagnostic
- Utiliser les marqueurs de prédiction de la réponse thérapeutique
- Dépister et soigner les comorbidités somatiques

PRÉVENTION TERTIAIRE :

- Déployer l'ensemble des stratégies thérapeutiques pour une personne donnée prise en charge holistique à un moment de sa maladie: médicaments psychosociale règles d'hygiène de vie

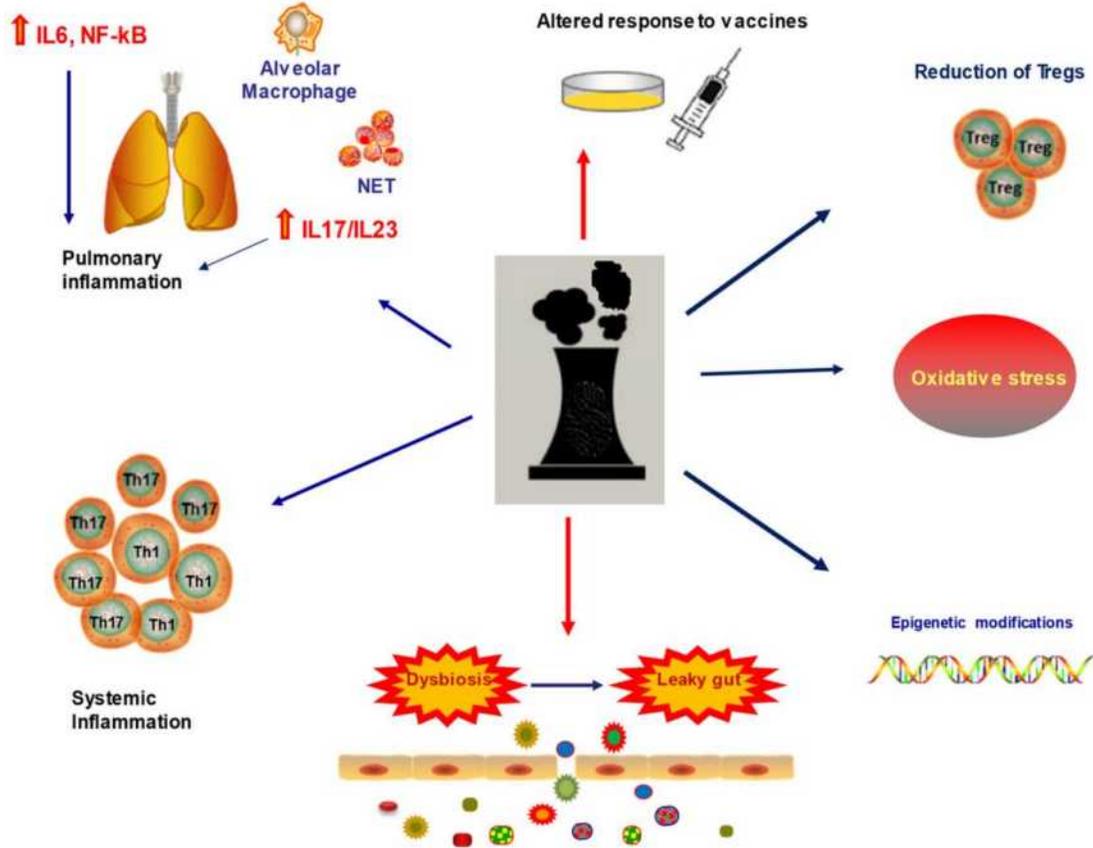
Utiliser les outils de la prévention : facteurs de risques des psychoses



PREVENTION AT INDIVIDUAL LEVEL

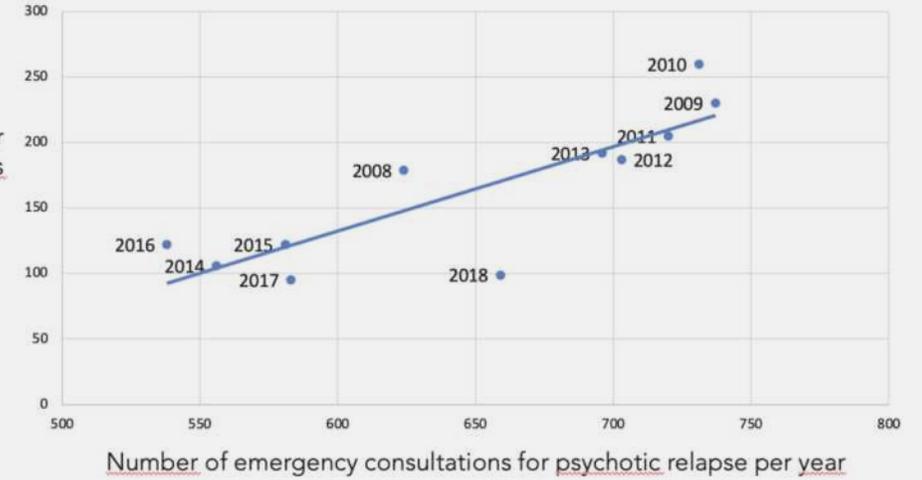
PREVENTION IN THE SOCIETY

Utiliser les outils de la prévention = pollution et maladies mentales



Correlation between psychotic relapses and pic of pollution to microparticules 2.5 in France

Number of consultation for acute psychosis less than 24h after a pic of pollution in France



Utiliser les outils de la prévention

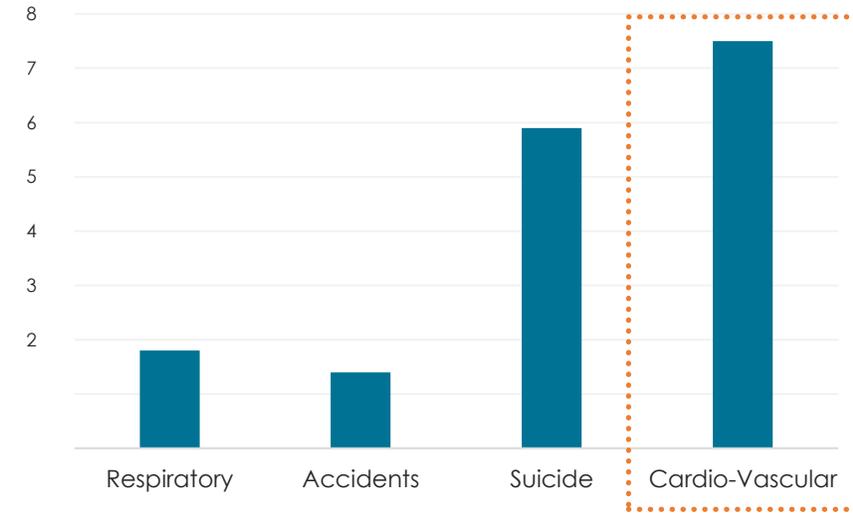
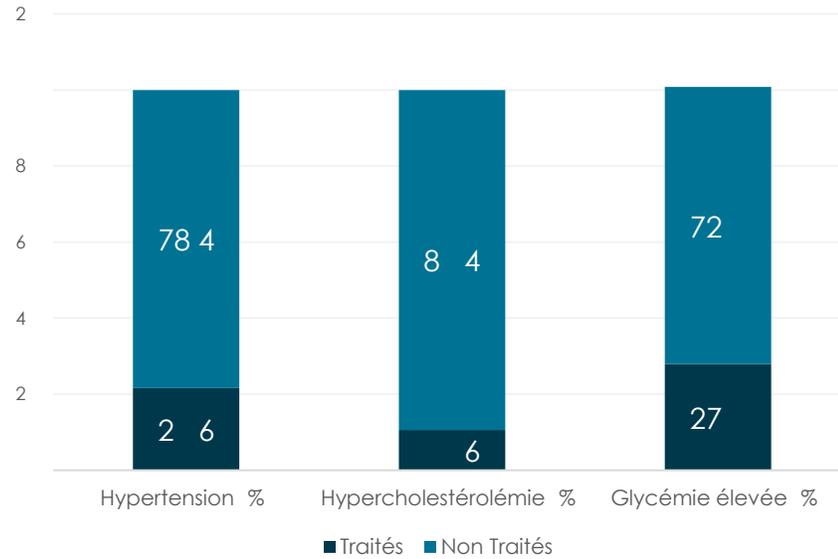
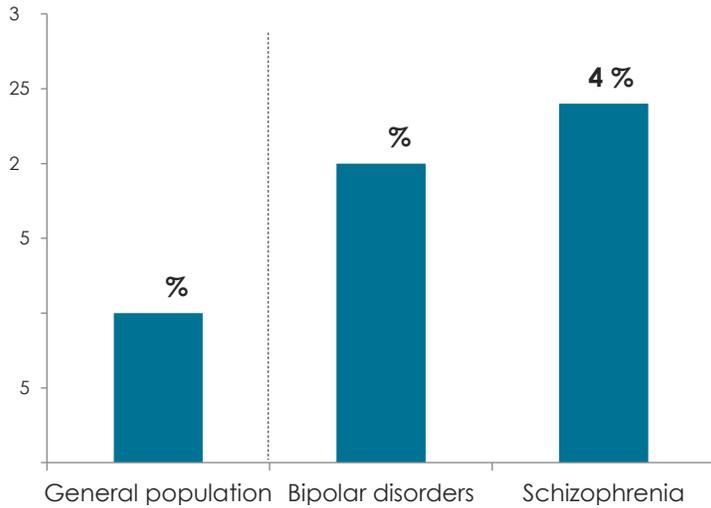
**Une mauvaise alimentation
est un des principaux
facteurs déclencheurs de
maladie y compris des
maladies mentales et de
leurs comorbidités
somatiques**

GBD study 2 2



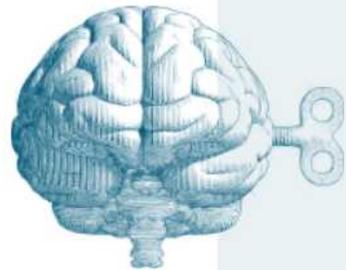
Pas de santé sans santé mentale

- Hypertension artérielle
- Obésité
- Glycémie
- Anomalies lipidiques



- Le syndrome métabolique : deux fois plus élevé dans les pathologies psychiatriques
- 7 - % des patients français ne sont **PAS SOIGNES** pour ces pathologies somatiques
- ère cause de mortalité des maladies mentales sévères

Déployer la notion de "Brain capital" = un cerveau en bonne santé + un cerveau compétent



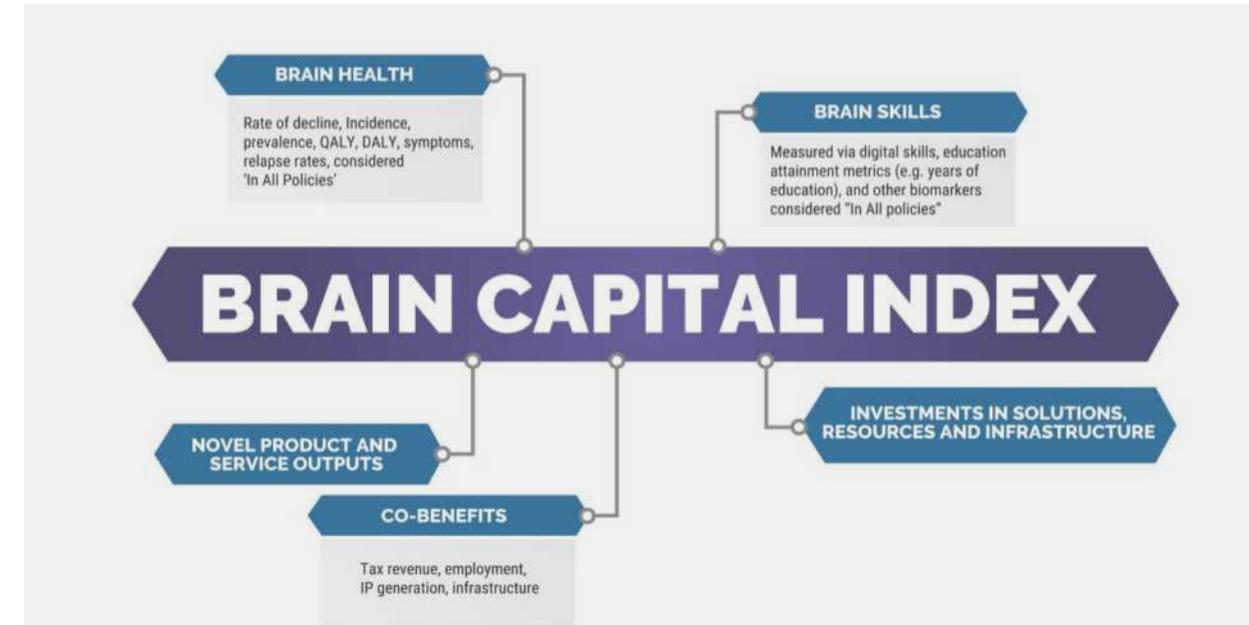
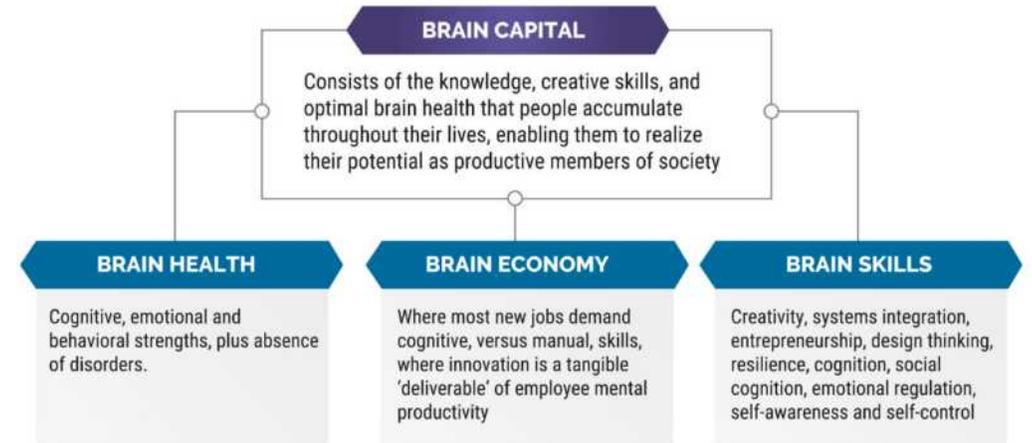
“

La pandémie de la COVID-19 aura un impact durable sur notre santé mentale. Simultanément, les compétences cérébrales prennent de plus en plus de valeur dans notre économie fondée sur l'innovation et la connaissance.

Compte tenu de la nécessité absolue d'éduquer notre cerveau de façon à ce qu'il soit plus sain, plus résistant et plus flexible, nous croyons au concept de "Brain Capital", défini au sens large comme une forme de capital qui donne la priorité aux compétences et à la santé du cerveau.

”

Building brain capital
Publié par 20+ scientifiques de renommée mondiale¹ (OECD) dans Neuron, mai 2021



Stimuler l'économie

FINANCIAL TIMES

Opinion **US economic recovery**

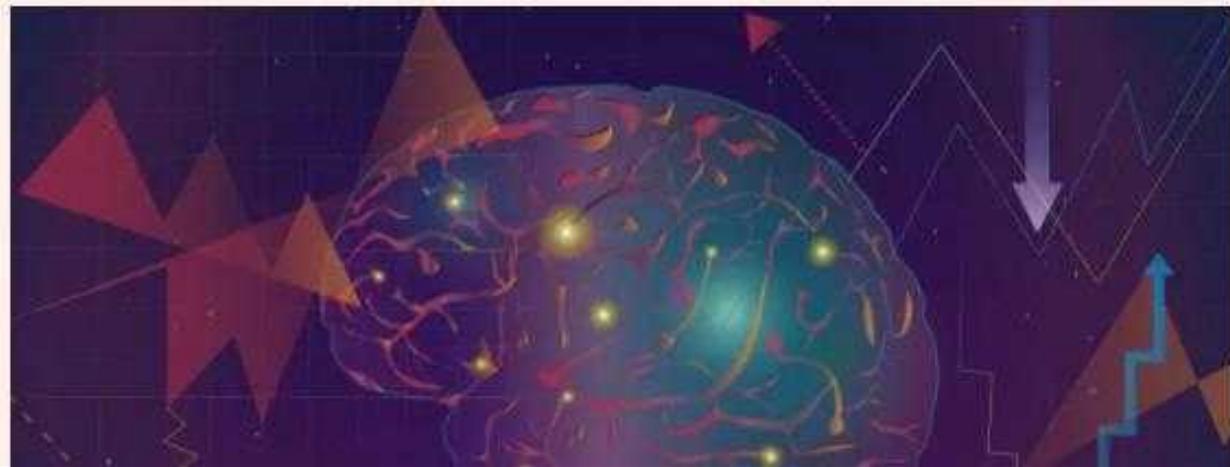
Boosting brain health is key to a thriving economy

The jobs of the future will value different skills than those of the past



MEGAN GREENE

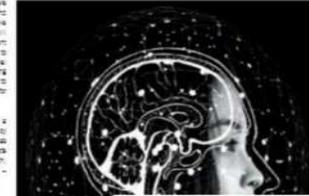
+ Add to myFT



> Brain Capital: An Emerging Investment Opportunity

To solve existential brain challenges spanning neurology, mental health, psychiatry education, workforce development, and neuroscience, we need a fresh approach to technologies and investing. We need a new investment opportunity: Brain Capital.

W ASKING THE SCIENTIFIC COMMUNITY TO SOLVE EXISTENTIAL CHALLENGES spanning neurology, mental health, psychiatry education, workforce development, and neuroscience, we need a fresh approach to technologies and investing. We need a new investment opportunity: Brain Capital.



TOPICS MEDIA PUBLICATIONS JOB BOARD CME/CE PARTNERS RESOURCES SUBSCRIBE

Introducing QUVIVIO (lisdexamfetamine) Join us for a Live Network Broadcast An expert panel discussion

Brain Capital: An Emerging Investment Opportunity

February 23, 2022

Harris Eyre, MD, PhD, Mark Faulkenberg, Sanjiv Das, James T. Hackett, Shuo Chen, JD, Francois Veron, Pawel Swieboda, Geoff MD, PhD, Eric W. Bennett, Shekhar Saxena, MD, Steve Carnevale, Ethan Powell, Erin Smith, Agustin Ibañez, PhD, Stephen T. W. A. Storch, PhD, Evelyn Chan, MBBS, MSc, Mark Heinemeyer, Ian Robertson, PhD, Walter G. Dawson, DPhil, Dapo Tomori, MD, M. Ryan Abbott, MD, JD, PhD, Sebastian F. Winter, MD, Sandra Bond Chapman, PhD, Anastasia Budinskaya, MSc, Lisa Brown, Corner, PhD, Kirk Nyler, PhD, Garth Smith, PhD, Tom Mikkelsen, MD, Michael Berk, MD, PhD



Brain Capital: a fresh approach to technologies and investing.

Les Echos

with our team in San Francisco.



La science et la tech au chevet de la santé mentale au travail

Les entreprises, soucieuses de recruter les meilleurs talents et de les garder, devraient s'intéresser de bien plus près à la prévention des troubles mentaux et maximiser un intérêt croissant pour le capital dit cérébral.



Destigmatiser

Les athlètes et les artistes prennent la parole



Quand Stromae répond en chantant l'Enfer aux questions de la journaliste de TF sur son mal-être d'artiste

Autour de ce sujet longtemps tabou la parole se libère dans l'industrie musicale dans le sillage d'albums-thérapies de superstars comme **Adèle**, **Billie Eilish** ou encore **Bruce Springsteen**



A close-up photograph of a human brain being held in a person's hand. The brain is the central focus, showing its complex, wrinkled surface. A semi-transparent dark blue rectangular overlay covers the middle portion of the image, containing white text. Two small white dashes are positioned above the text. The background is a soft, out-of-focus light blue.

— —
La recherche et l'innovation en psychiatrie

Mais il y a des freins qu'il faut lever

Mais..

Lever les freins à l'innovation ?

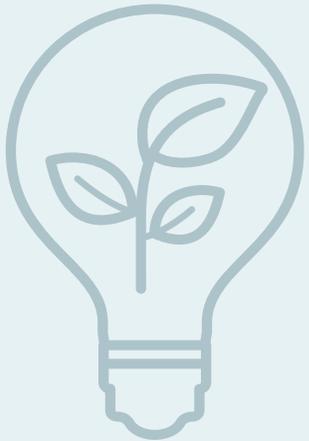


- Peu de culture à l'innovation en psychiatrie des Comités de Protection des Personnes
- Peu d'essais thérapeutiques en France
- Peu de Partenariats Publics-Privés
- Peu de financements de l'innovation
- Peu de prise de risque du « Capital risque »
- Peu d'incitation à mettre en œuvre les innovations en pratique
biothérapies médicaments
- Peu de communication sur les innovations
- Peu d'incitation à l'innovation : passer de la dotation globale à une dotation qui tienne compte du déploiement des solutions innovantes
- Prix peu incitatif pour les industriels car références anciennes et un manque d'attractivité économique

UN FORT RETOUR SUR INVESTISSEMENT

Mais..

Vers une innovation responsable ?

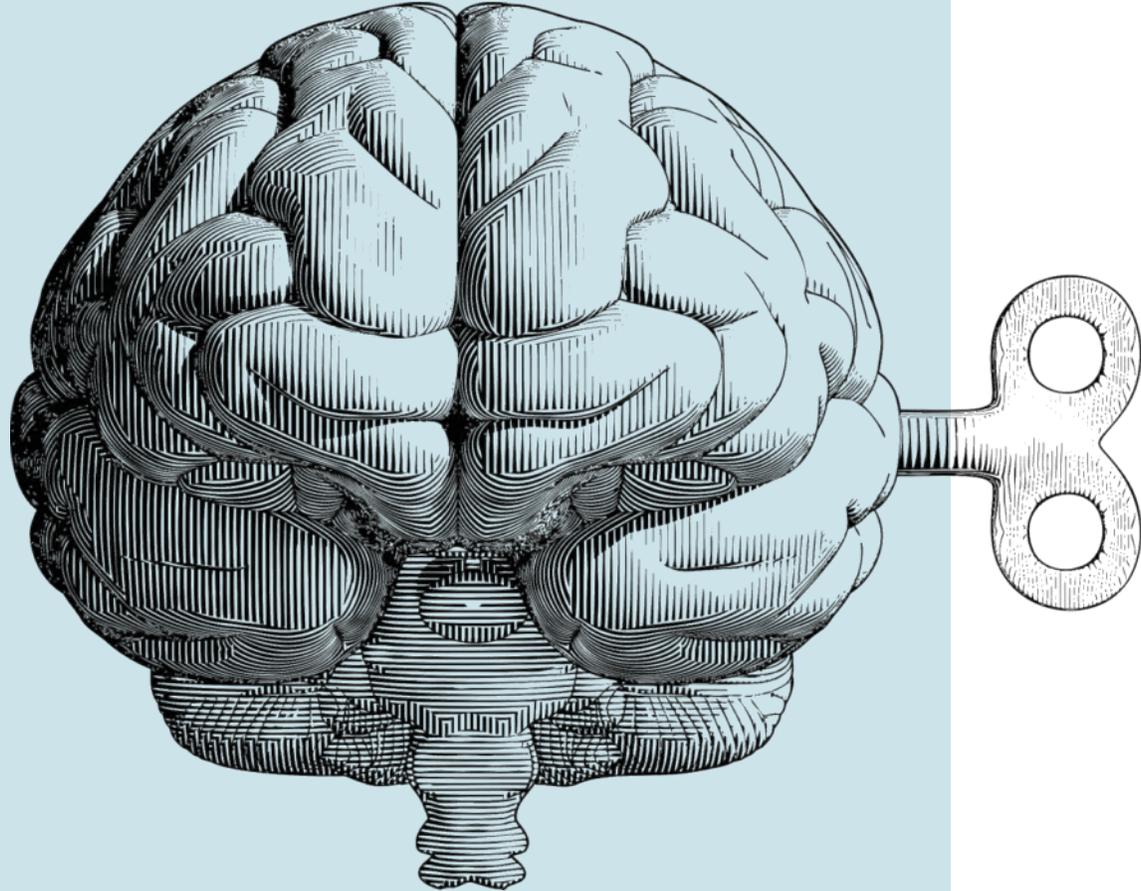


- « La grande démission » : comment fait on revenir/rester/venir le personnel soignant à l'hôpital et vers la recherche ?
- Intégrer des indicateurs RSE dans l'innovation en santé mentale ?

Environnement
Économique
Sociaux

- Faire participer les patients à l'innovation ?

UN FORT RETOUR SUR INVESTISSEMENT

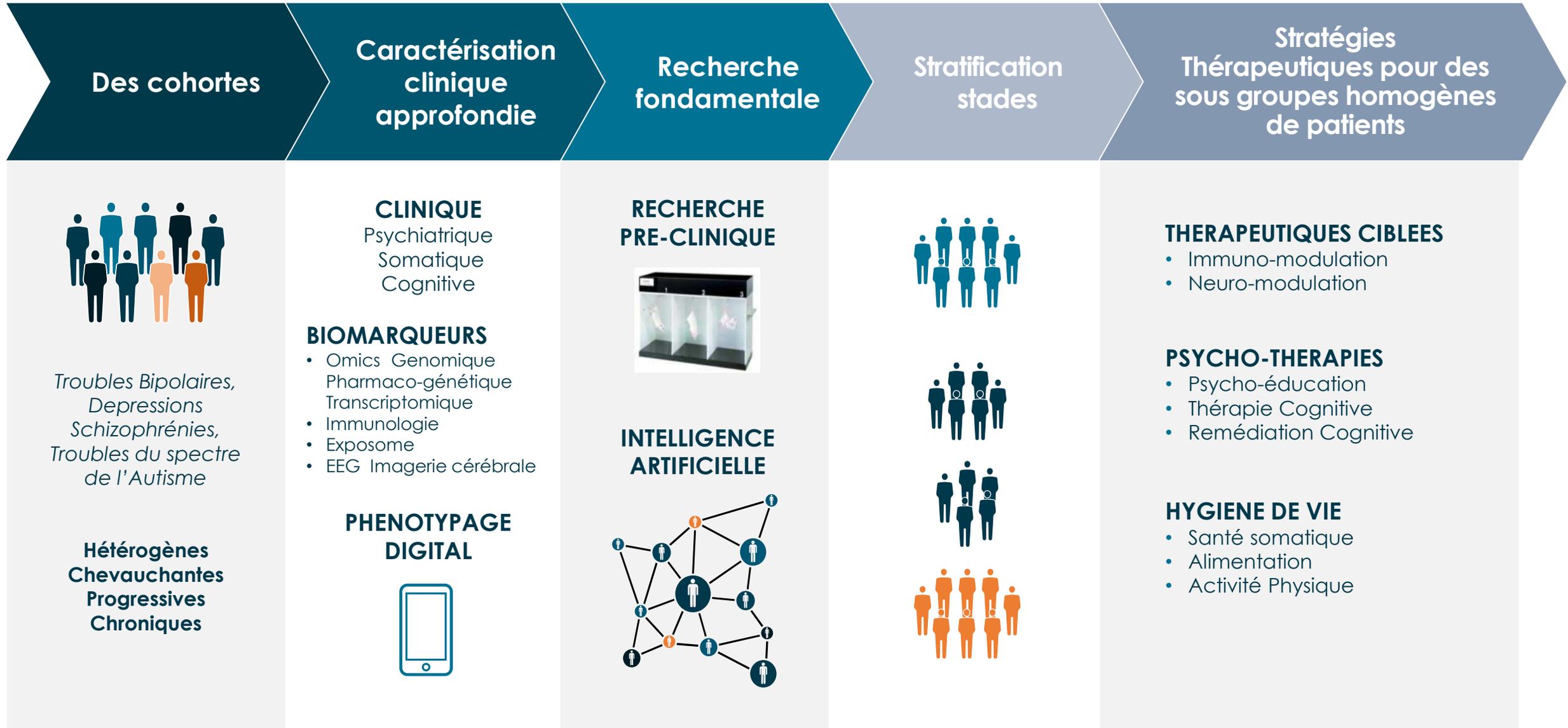


**Des cerveaux en
bonne santé : des
drivers indispensables
de l'innovation.**

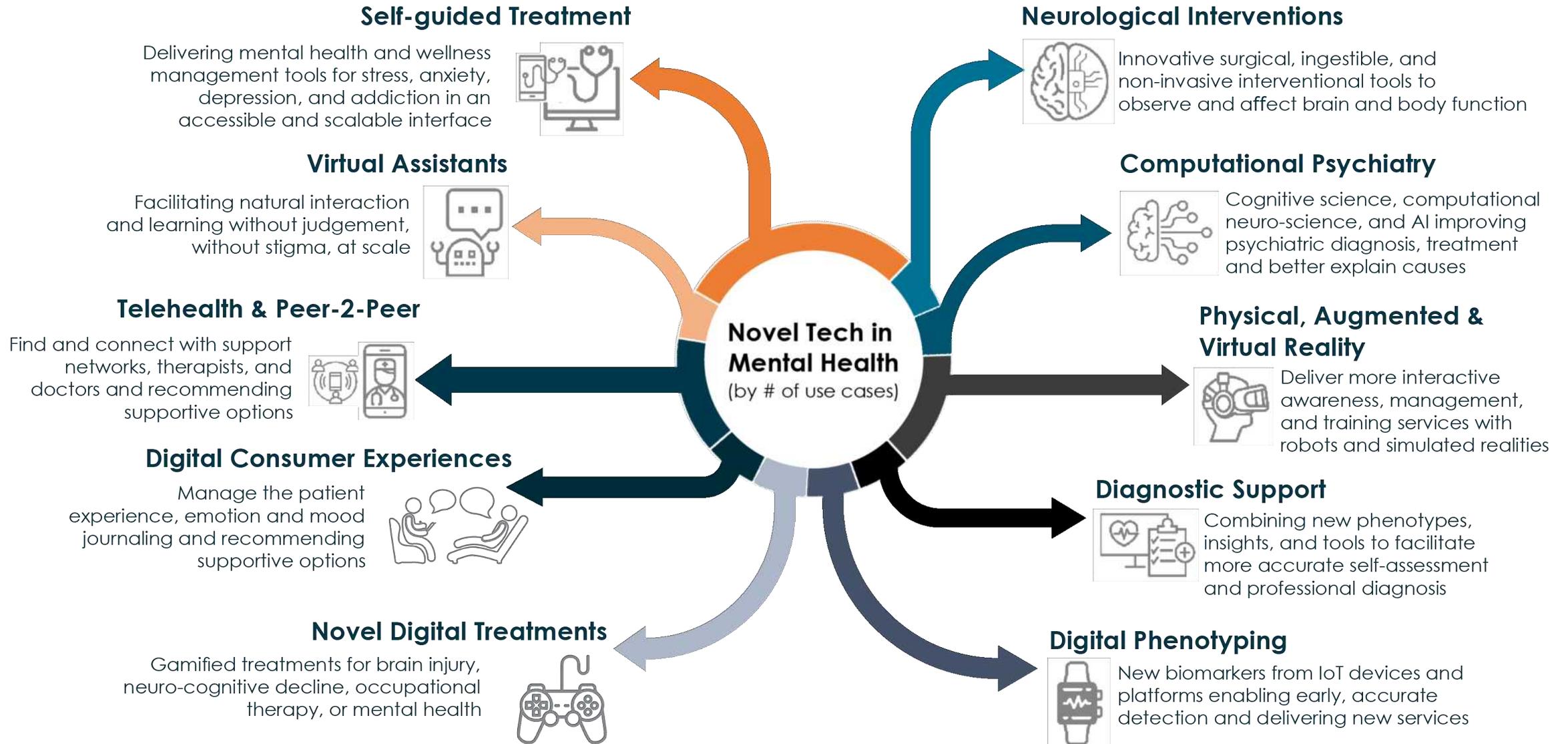
**Il est urgent d'investir
dans la recherche et
l'innovation en santé
mentale**

Vers la psychiatrie de précision :

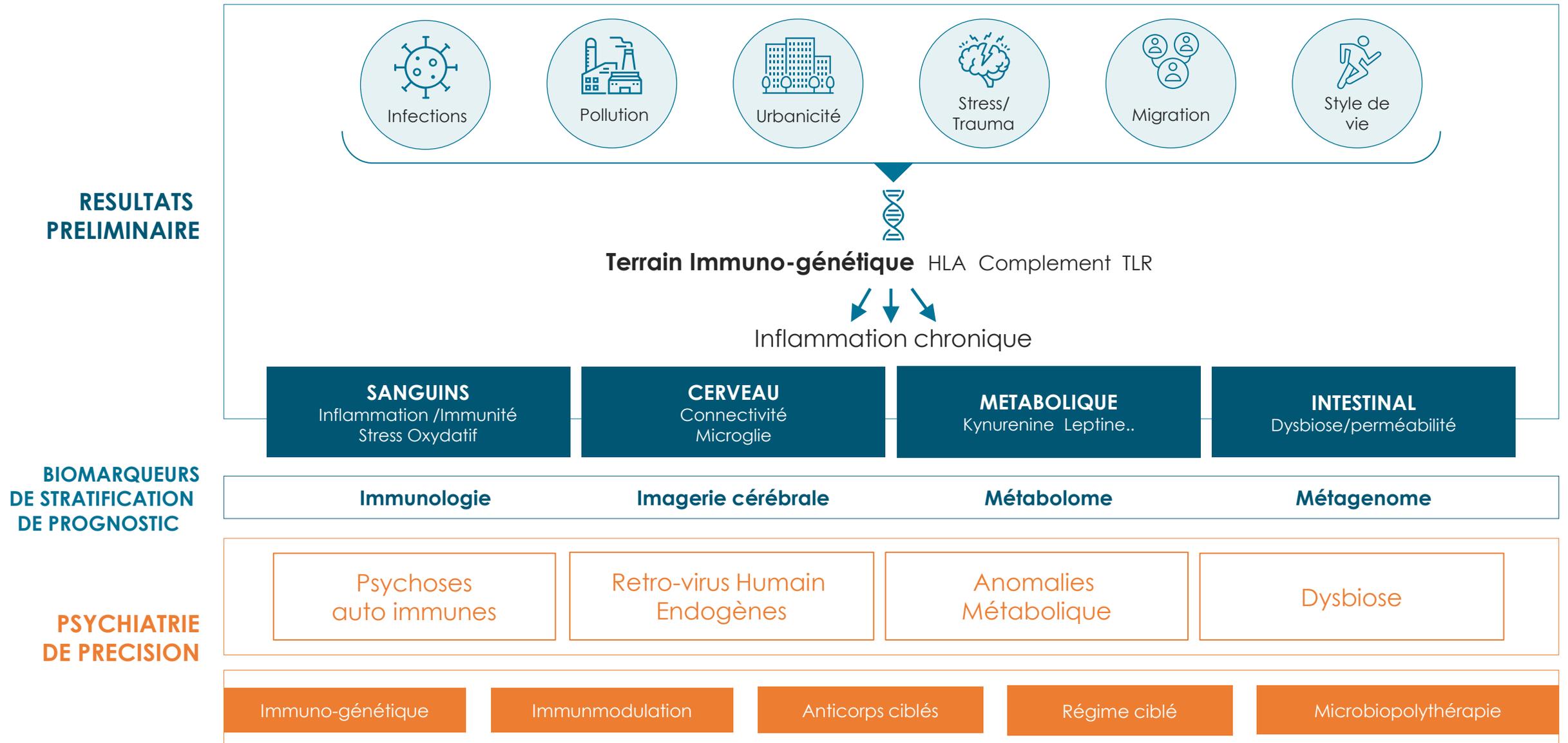
nous avons les outils pour identifier des sous groupes homogènes de patients



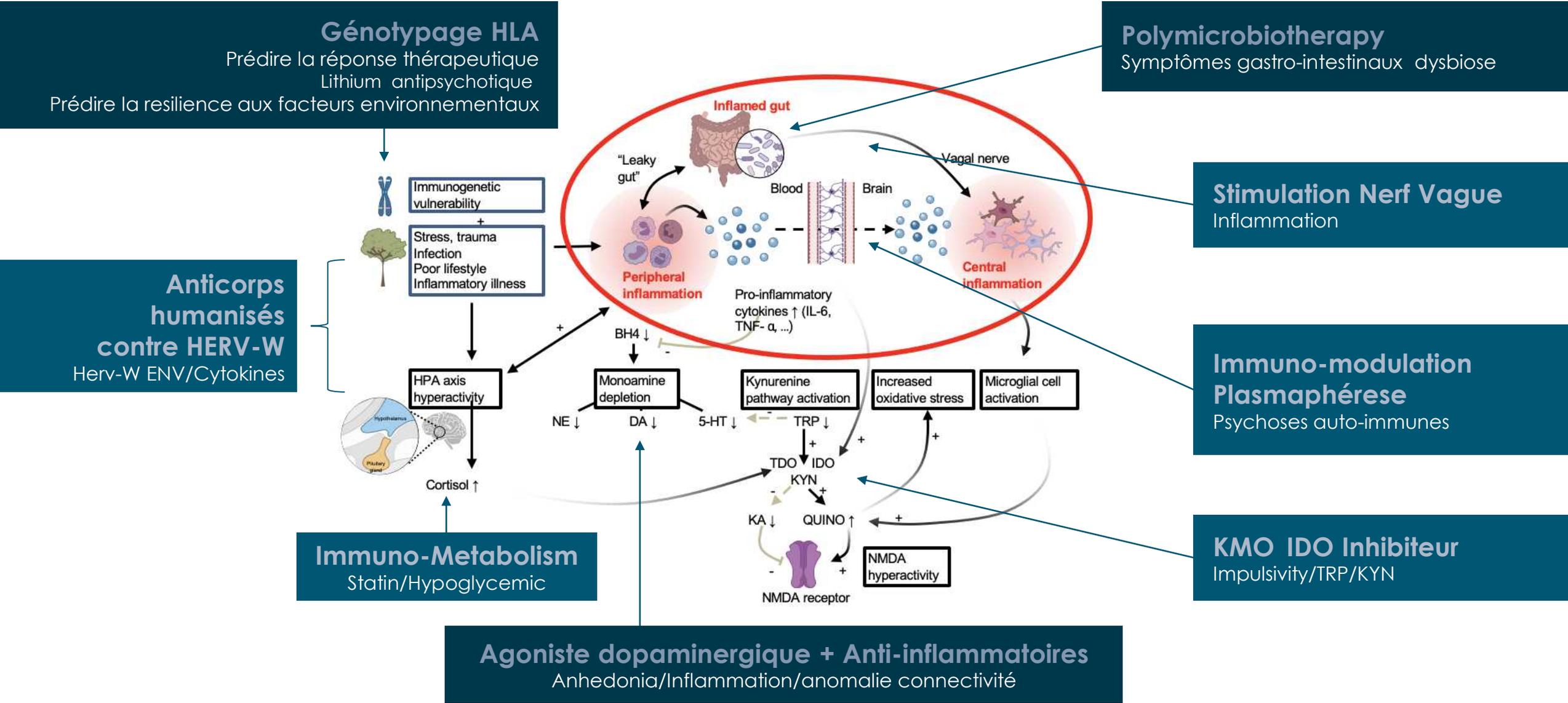
Les nouvelles technologies numériques pour la santé du cerveau



La compréhension des mécanismes biologiques : l'exemple de l'immuno-psychiatrie



La compréhension des mécanismes biologiques : l'exemple de l'immuno-psychiatrie



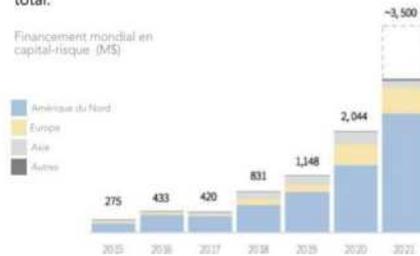
Les startups et les nouvelles technologies pour la santé du cerveau

L'essor des start-up financées par les VC, essentiellement aux États-Unis

Avec l'augmentation des troubles mentaux et la prise de conscience globale des enjeux, les start-up sont de plus en plus soutenues par le marché du capital risque, notamment aux États-Unis.

Les investissements dans des start-up BrainTech ont atteint 2 Mds\$ en 2020 au niveau mondial, soit deux fois plus que 2019 et 7 fois plus que 2015. Les montants investis devraient continuer à augmenter avec la même tendance en 2021 et atteindre ~ 3,5 Mds\$ d'ici la fin de l'année.

Bien que les initiatives soient mondiales, les États-Unis dominent la course avec environ 65% des investissements totaux en 2020 et 13 des 15 entreprises de santé mentale les plus financées à date (voir le tableau ci-contre). Lyra Health, une société américaine qui aide les entreprises à améliorer l'accès de leurs employés à des soins psychiatriques efficaces, est à ce jour la start-up BrainTech la plus financée avec 650 M\$ levés au total.



Les 15 entreprises Braintech les plus financées dans le monde (2015-2021)

Société	Pays	Financement	Segment	Produits / Services
Lyra	USA	\$675m	Accès aux soins de santé	Plateforme d'accès aux soins mentaux à destination des collaborateurs
cult.fit	USA	\$480m	Bien-être	Application de fitness et de bien-être
biohaven	USA	\$443m	Biotechnologie	Composés & médicaments innovants visant les maladies neurologiques
talkspace	USA	\$413m	Accompagnement	Plateforme en ligne d'accès à un réseau de thérapeutes agréés
mentalix	USA	\$363m	Logiciel d'aide à la décision	Logiciels à destination de personnes atteintes de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer
atai	Allemagne	\$347m	Biotechnologie	Traitement innovant en matière de santé mentale
BetterUp	USA	\$270m	Accompagnement	Plateforme mobile de développement personnel combinant le bien-être
ginger	USA	\$200m	Accompagnement	Plateforme de soutien émotionnel 24h/24
Calm	USA	\$218m	Bien-être	Application de méditation et de relaxation
headspace	USA	\$215m	Bien-être	Plateforme digitale de séances de méditation
AMYLYX	USA	\$202m	Biotechnologie	Développement de solutions pour les maladies cognitives (Alzheimer etc.)
Modern Health	USA	\$167m	Plateforme de prévention	Plateforme de bien-être mental à destination des collaborateurs
Impel	USA	\$166m	Biotechnologie	Solution innovante en matière d'administration des médicaments
Knopp Biosciences	USA	\$164m	Biotechnologie	Nouveaux traitements à destination des troubles neurologiques
Cerebral	USA	\$162m	Accompagnement	Plateforme en ligne offrant un accès à la dépression

Les startups et les nouvelles technologies pour la santé du cerveau

Europe : un écosystème naissant

L'écosystème européen est en retard mais progresse très rapidement : 700M\$ de financement sont attendus en 2021.

Les investissements européens dans les start-up BrainTech ont explosé en 2020, atteignant ainsi 430 M\$ (x3 vs 2019). En 2021, les investissements devraient continuer de croître significativement puisque les financements des trois premiers trimestres ont déjà atteint 524 M\$. Avec 52 tours de financement à Q3 2021, les innovations émergent à travers une variété de segments de la BrainTech en Europe (biothérapie, thérapie digitale, détection et suivi, plateformes d'accès aux soins... voir le détail des segments p. 15).

Financement des VC Européens (M\$)



Les 10 premières levées de fonds européens en 2021

Société	Pays	Financement	Segment	Produits / Services
atai	Allemagne	157 M\$	Biothérapie	Traitement innovant en matière de santé mentale
CR Research	Irlande	125 M\$	Biothérapie	Nouvelles thérapies de lutte contre les maladies mentales
unmind	Royaume-Uni	47 M\$	Plateforme de gestion préventive	Outils et formations S2B fondés sur des données cliniques
NeuroFront	Espagne	36 M\$	Thérapie digitale	Nouveaux médicaments ciblant le métabolisme du cerveau
Symondis	Suisse	26 M\$	Biothérapie	Molécules destinées aux traitements des troubles de l'anxiété et du stress
NeuVasQ	Belgique	24 M\$	Biothérapie	Produits pharmaceutiques restaurent la fonction de la barrière hémato-encéphalique lors de troubles neurologiques
NEURONIC	Espagne	17 M\$	Biomarqueur digital	Diagnostic et traitement des troubles du cerveau
NOURISHED	Royaume-Uni	11 M\$	Biothérapie	Vitamines personnalisées améliorant le bien-être
OXFORD	Royaume-Uni	10 M\$	Biothérapie	Nouveau traitement ciblant contre les anévrismes du cerveau
FLOW	Suède	9 M\$	Thérapie digitale	Dispositif de stimulation à courant direct et application de thérapie comportementale pour la dépression

'Il n'y a pas de santé sans santé mentale'



La Santé Mentale est un problème global

personne sur 5 aura une maladie mentale au cours de sa vie

- millions d'Européens
- 2 millions de Français

Un problème majeur au travail

- 33% de troubles anxio-dépressif

Un coût considérable pour la société

- \$ trillion de perte de productivité/an dans le monde
- France : Milliards€ de coût direct et indirect par an

Après Covid- : Une majoration de l'impact en intensité et en durée

- Augmentation de nouveaux cas



Un besoin clair des solutions qui émergent

Accès insuffisant aux soins :

Retard au diagnostic parcours non coordonnés et peu lisibles inégalité de l'accès aux soins

Stigmatisation fausses représentations traitements inadéquats

De nouvelles solutions et de nouveaux investissements émergent au niveau mondial

- Près \$75 Millions ont été investis dans les start-up du domaine de la santé mentale en 2 dans le monde



Un nouveau marché mondial qui doit aussi irriguer la France

La santé mentale : un marché en pleine explosion

- La notion de **Brain Capital** : une nouvelle priorité pour les sociétés et les industriels qui reconnaissent que la santé mentale et le talent cognitif augmentent connaissance et créativité.

Mais le système français est peu favorable

- Essais cliniques accès au marché prix et remboursement : long complexe et cher
- Financements publics : trop rares
- Capital Risque en santé peu enclin au risque !

Et en psychiatrie c'est encore pire

- Les références utilisées pour les prix sont anciennes et donc peu motivantes pour les industriels