



**institut
universitaire
de France**

**Promotion IUF 2014
Rapport d'activité (2014 - 2019)**

- Nom : CACHIA
- Prénom : Arnaud
- Date de naissance : 15/05/1976
- Grade : PR1
- Discipline principale : Neurosciences cognitives
- CNU : 16
- Université ou établissement d'appartenance : Université de Paris
- Unité de recherche d'appartenance : UMR CNRS 8240 LaPsyDE
- Catégorie : Junior

**THEMATIQUE DE RECHERCHE : BASES NEURODEVELOPPEMENTALES DE
LA COGNITION HUMAINE NORMALE ET PATHOLOGIQUE**

**RÉSUMÉ SCIENTIFIQUE À PROPOS DE LA RÉALISATION DU PROJET DE
RECHERCHE IUF (2 pages maximum) :**

Mes recherches visent à comprendre les bases neurodéveloppementales de la cognition normale et pathologique. Je m'intéresse aux étapes précoces du développement du cerveau, durant la vie fœtale, à ses effets à long terme sur le fonctionnement cognitif et à ses interactions avec les facteurs environnementaux tardifs par l'intermédiaire des processus adaptatifs neuroplastiques. Ces travaux sont réalisés au Laboratoire de Psychologie du développement et de l'Education de l'Enfant (CNRS 8240, Sorbonne ; Dir. G. Borst) et à l'Institut de Psychiatrie et Neurosciences (INSERM 1266, hôpital Ste Anne, Dir. T. Galli).

Dans un premier temps, je me suis intéressé à la cognition pathologique, et plus particulièrement aux troubles psychiatriques avec une composante neurodéveloppementale. Dans le cadre du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012), je me suis intéressé aux relations entre des déviations du développement cérébral précoce, mesurées par la sulcation corticale, et les hallucinations, un symptôme central dans la schizophrénie. En collaboration avec Pr Renaud Jardri (CNRS Lille & ENS, Paris), nous avons montré que la présence d'hallucinations visuelles était associée à des anomalies de la sulcation corticale (Cachia et al., 2015). Les hallucinations visuelles sont classiquement associées à des mécanismes neurodégénératifs, comme par exemple dans la démence à corps de Lewy ou la maladie de Parkinson. Notre étude montrant des anomalies de la sulcation corticale chez les patients schizophrènes souffrant d'hallucinations visuelles fournit la première preuve d'une association entre hallucinations visuelles et mécanismes neurodéveloppementaux, expliquant ainsi la sévérité symptomatique et une résistance thérapeutique accrues dans ce sous-groupe de patients.

Je me suis intéressé ensuite à la cognition normale. J'ai ainsi mis en évidence que la sulcation du cortex cingulaire antérieur (CCA) à 5 ans explique non seulement une part non négligeable (~20%) de l'efficacité du Contrôle Inhibiteur (CI) à 5 ans (Cachia et al., 2014) mais aussi 4 ans plus tard chez les mêmes enfants (G. Borst et al., 2014). Nous avons répliqué ces résultats chez des adultes (Tissier et al., 2018) lors de la thèse de C. Tissier en le généralisant à d'autres régions du CI. Nous avons également retrouvé ces résultats dans la schizophrénie (Gay et al., 2016) lors de la thèse d'O. Gay. Dans le cadre d'une collaboration avec le National Institute of Mental Health (USA, Bethesda) portant sur l'étude à grande échelle du développement cérébral, je me suis intéressé à la stabilité du motif sulcal durant le développement. À partir de l'analyse de 75 sujets sains lors du développement (acquisitions longitudinales de 263 IRM), j'ai montré que le motif sulcal de l'ACC reste strictement identique pendant le développement alors que l'épaisseur corticale, marqueur de plasticité cérébrale se modifie de manière très importante durant la même période développementale (Cachia et al., 2016). Je me suis par ailleurs intéressé à la lecture, une compétence scolaire critique, et j'ai montré que la morphologie (sillon continu ou interrompu) du sillon occipito-temporal latéral, abritant l'aire visuelle des mots, avait un effet significatif sur les compétences de lecture chez l'enfant (G. Borst et al., 2016). Dans le cadre d'une collaboration avec S. Dehaene, nous avons répliqué cette étude chez l'adulte (Cachia et al., 2017) en précisant un effet linéaire de la taille de l'interruption du sillon (i.e. plus l'interruption du sillon est grande, meilleures sont les capacités de lecture) et en comparant également l'importance de ces contraintes cérébrales précoces avec les facteurs socio-économiques.

Une question fondamentale soulevée par ces études est de savoir si des mécanismes neuroplastiques permettent de compenser ces contraintes neurodéveloppementales précoces. Dans le cadre d'une collaboration avec Pr Abutalebi (Milan), j'ai ainsi montré que le bilinguisme, qui sollicite le CI lors du passage d'une langue à l'autre, est capable de compenser les contraintes neurodéveloppementales précoces du motif sulcal de l'ACC sur le CI (Cachia et al., 2017) ; ce résultat a été répliqué dans un autre échantillon (Del Maschio et al., 2019). En parallèle de cette approche rétrospective, je mène actuellement un projet longitudinal en IRM multimodale et génétique (Projet APEX, thèses C. Tissier, M. Moyon, V. Dorrière, G. Rezende) chez l'enfant (PI : O. Houdé & G. Borst) et l'adolescent (PI : A. Cachia) dans lequel nous étudions l'effet d'un entraînement cognitif intensif au CI au niveau cognitif et cérébral aussi bien anatomique (Delalande et al., 2019) que fonctionnel (Salvia et al., 2019).

Enfin, j'ai développé, en collaboration avec Pr N. Sousa (ANR internationale, Portugal), des études multimodales (imagerie, comportement, biologie moléculaire) précliniques pour étudier les effets du stress, un facteur environnemental critique pour le développement des troubles psychiatriques et influençant les apprentissages. Nous avons montré dans le cadre de la thèse de J. Bourgin que l'exposition chronique au stress induisait des modifications structurales mesurables en IRM anatomique (Bourgin et al., 2015). Nous avons par ailleurs montré que l'adaptation au stress induisait des modifications de la connectivité fonctionnelle (Magalhaes, Barrière, et al., 2017; Magalhaes et al., 2019) en IRM fonctionnelle au repos, et de la microstructure de la matière blanche (Magalhaes, Bourgin, et al., 2017) en IRM de diffusion. Nous avons pour cela développé un atlas en IRM multimodal chez le rat (Barrière et al., 2019).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE DE LA PÉRIODE 2014-2019 :

Articles à comité de lecture (ACL) publiés dans revues indexées

1. Barrière D, Magalhães R, Novais A, Marques P, Selingue E, Geffroy F, Marques F, Cerqueira J, Sousa J, Boumezbeur F, Bottlaender M, Jay TM, **Cachia, A.**, Sousa N, Mériaux S. (2019). The SIGMA rat brain templates and atlases for multimodal MRI data analysis and visualization. *Nature communications*. 10:1-13.
2. Magalhães, R., Novais, A., Barrière, D., Marques, P., Sousa, J. C., Cerqueira, J., **Cachia, A.**, Jay, T. M., Bottlaender, M., Sousa, N., Mériaux, S., & Boumezbeur, F. (2019). A resting-state functional MR Imaging and Spectroscopy Study of the Dorsal Hippocampus in the Chronic Unpredictable Stress Rat Model. *Journal of Neurosciences*, 39:3640-3650.
3. Tissier, C., Linzarini, A., Allaire-Duquette, G., Mevel, K., Poirel, N., Dollfus, S., Etard, O., Orliac, F., Peyrin, C., Charron, S., Raznahan, A., Houde, O., Borst, G., & **Cachia, A.** (2018). Sulcal Polymorphisms of the IFC and ACC Contribute to Inhibitory Control Variability in Children and Adults. *eNeuro*, 5(1). doi: 10.1523/ENEURO.0197-17.2018
4. Sarrazin, S., Cachia, A., Hozer, F., McDonald, C., Emsell, L., Cannon, D. M., Wessa, M., Linke, J., Versace, A., Hamdani, N., D'Albis, M. A., Delavest, M., Phillips, M. L., Brambilla, P., Bellani, M., Polosan, M., Favre, P., Leboyer, M., Mangin, J. F., & Houenou, J. (2018). Neurodevelopmental subtypes of bipolar disorder are related to cortical folding patterns: An international multicenter study. *Bipolar Disord*, 20(8), 721-732. doi: 10.1111/bdi.12664
5. Marchitelli, R., Aiello, M., **Cachia, A.**, Quarantelli, M., Cavaliere, C., Postiglione, A., Tedeschi, G., Montella, P., Milan, G., Salvatore, M., Salvatore, E., Baron, J. C., & Pappata, S. (2018). Simultaneous resting-state FDG-PET/fMRI in Alzheimer Disease: Relationship between glucose metabolism and intrinsic activity. *Neuroimage*, 176, 246-258. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.048
6. Fefeu, M., De Maricourt, P., **Cachia, A.**, Hoertel, N., Vacheron, M. N., Wehbe, E., Rieu, C., Olie, J. P., Krebs, M. O., Gaillard, R., & Plaze, M. (2018). One-year mirror-image study of the impact of olanzapine long-acting injection on healthcare resource utilization and costs in severe schizophrenia. *Psychiatry Res*, 270, 205-210. doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.041
7. Del Maschio, N., Sulpizio, S., Fedeli, D., Ramanujan, K., Ding, G., Weekes, B. S., **Cachia, A.**, & Abutalebi, J. (2018). ACC Sulcal Patterns and Their Modulation on Cognitive Control Efficiency Across Lifespan: A Neuroanatomical Study on Bilinguals and Monolinguals. *Cereb Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bhy175
8. **Cachia, A.**, Roell, M., Mangin, J. F., Sun, Z. Y., Jobert, A., Braga, L., Houde, O., Dehaene, S., & Borst, G. (2018). How interindividual differences in brain anatomy shape reading accuracy. *Brain Struct Funct*, 223(2), 701-712. doi: 10.1007/s00429-017-1516-x
9. Magalhaes, R., Bourgin, J., Boumezbeur, F., Marques, P., Bottlaender, M., Poupon, C., Djemai, B., Duchesnay, E., Meriaux, S., Sousa, N., Jay, T. M., & **Cachia, A.** (2017). White matter changes in microstructure associated with a maladaptive response to stress in rats. *Transl Psychiatry*, 7(1), e1009. doi: 10.1038/tp.2016.283
10. Magalhaes, R., Barriere, D. A., Novais, A., Marques, F., Marques, P., Cerqueira, J., Sousa, J. C., **Cachia, A.**, Boumezbeur, F., Bottlaender, M., Jay, T. M., Meriaux, S., & Sousa, N. (2017). The dynamics of stress: a longitudinal MRI study of rat brain structure and connectome. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/mp.2017.244

11. **Cachia, A.**, Del Maschio, N., Borst, G., Della Rosa, P. A., Pallier, C., Costa, A., Houde, O., & Abutalebi, J. (2017). Anterior cingulate cortex sulcation and its differential effects on conflict monitoring in bilinguals and monolinguals. *Brain Lang*, 175, 57-63. doi: 10.1016/j.bandl.2017.09.005
12. Mellerio, C., Lapointe, M. N., Roca, P., Charron, S., Legrand, L., Meder, J. F., Oppenheim, C., & **Cachia, A.** (2016). Identification of Reliable Sulcal Patterns of the Human Rolandic Region. *Front Hum Neurosci*, 10, 410. doi: 10.3389/fnhum.2016.00410
13. Jardri, R., Hugdahl, K., Hughes, M., Brunelin, J., Waters, F., Alderson-Day, B., Smailes, D., Sterzer, P., Corlett, P. R., Leptourgos, P., Debbané, M., **Cachia, A.**, & Deneve, S. (2016). Are Hallucinations Due to an Imbalance Between Excitatory and Inhibitory Influences on the Brain? *Schizophr Bull*, 42(5), 1124-1134. doi: 10.1093/schbul/sbw075
14. Gay, O., Plaze, M., Oppenheim, C., Gaillard, R., Olie, J. P., Krebs, M. O., & **Cachia, A.** (2016). Cognitive control deficit in patients with first-episode schizophrenia is associated with complex deviations of early brain development. *J Psychiatry Neurosci*, 41(6), 150267. doi: 10.1503/jpn.150267
15. **Cachia, A.**, Borst, G., Tissier, C.*, Fisher, C., Plaze, M., Gay, O., Riviere, D., Gogtay, N., Giedd, J., Mangin, J. F., Houde, O., & Raznahan, A. (2016). Longitudinal stability of the folding pattern of the anterior cingulate cortex during development. *Dev Cogn Neurosci*, 19, 122-127. doi: 10.1016/j.dcn.2016.02.011
16. **Cachia, A.**, Borst, G., Tissier, C., Ahr, E., Simon, G., & Houdé, O. (2016). Early cerebral constraint on reading skills of 10-years-old children. *Mind, Brain and Education*, 10(1), 47-54.
17. Roca, P., Mellerio, C., Chassoux, F., Riviere, D., **Cachia, A.**, Charron, S., Lion, S., Mangin, J. F., Devaux, B., Meder, J. F., & Oppenheim, C. (2015). Sulcus-based MR analysis of focal cortical dysplasia located in the central region. *PLoS ONE*, 10(3), e0122252. doi: 10.1371/journal.pone.0122252
18. Plaze, M., Mangin, J. F., Paillere-Martinot, M. L., Artiges, E., Olie, J. P., Krebs, M. O., Gaillard, R., Martinot, J. L., & **Cachia, A.** (2015). "Who is talking to me?" - Self-other attribution of auditory hallucinations and sulcation of the right temporoparietal junction. *Schizophr Res*, 169(1-3), 95-100. doi: 10.1016/j.schres.2015.10.011
19. Mellerio, C., Roca, P., Chassoux, F., Daniere, F., **Cachia, A.**, Lion, S., Naggara, O., Devaux, B., Meder, J. F., & Oppenheim, C. (2015). The power button sign: a newly described central sulcal pattern on surface rendering MR images of type 2 focal cortical dysplasia. *Radiology*, 274(2), 500-507. doi: 10.1148/radiol.14140773
20. **Cachia, A.**, Amad, A., Brunelin, J., Krebs, M. O., Plaze, M., Thomas, P., & Jardri, R. (2015). Deviations in cortex sulcation associated with visual hallucinations in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 20(9), 1101-1107. doi: 10.1038/mp.2014.140
21. Bourgin, J., **Cachia, A.**, Boumezbeur, F., Djemai, B., Bottlaender, M., Duchesnay, E., Meriaux, S., & Jay, T. M. (2015). Hyper-responsivity to stress in rats is associated with a large increase in amygdala volume. A 7T MRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(6), 828-835. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.02.010
22. Aiello, M., Salvatore, E., **Cachia, A.**, Pappata, S., Cavaliere, C., Prinster, A., Nicolai, E., Salvatore, M., Baron, J. C., & Quarantelli, M. (2015). Relationship between simultaneously acquired resting-state regional cerebral glucose metabolism and functional MRI: A PET/MR hybrid scanner study. *Neuroimage*, 113, 111-121. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.017
23. **Cachia, A.**, Borst, G., Vidal, J., Fischer, C., Pineau, A., Mangin, J. F., & Houde, O. (2014). The shape of the ACC contributes to cognitive control efficiency in preschoolers. *J Cogn Neurosci*, 26(1), 96-106. doi: 10.1162/jocn_a_00459

24. **Cachia, A.**, Borst, G., Vidal, J., Simon, G., Fischer, C., Pineau, A., Poirel, N., Mangin, J. F., & Houde, O. (2014). Folding of the anterior cingulate cortex partially explains inhibitory control during childhood: a longitudinal study. *Dev Cogn Neurosci*, 9, 126-135. doi: 10.1016/j.dcn.2014.02.006
25. Amad, A., **Cachia, A.**, Gorwood, P., Pins, D., Delmaire, C., Rolland, B., Mondino, M., Thomas, P., & Jardri, R. (2014). The multimodal connectivity of the hippocampal complex in auditory and visual hallucinations. *Mol Psychiatry*, 19(2), 184-191. doi: 10.1038/mp.2012.181

Ouvrages scientifiques

- [1] G. Borst, **A. Cachia**. Les méthodes en psychologie. Que Sais-Je ? Presse Universitaire de France, Août 2016.

Chapitres d'ouvrage

- [1] **A. Cachia**, J-F. Mangin, J. Dubois. Chapitre "Mapping the human brain from the prenatal period to infancy using 3d magnetic resonance imaging: cortical folding and early grey and white maturation processes". Dans "Cambridge Handbook of Cognitive Development". Cambridge University Press, à paraître en 2019.
- [2] **A. Cachia**. « Approche éthique de l'imagerie cérébrale ». Dans « Traité de bioéthique IV. Les nouveaux territoires de la bioéthique. Ed. E. Hirsch, F. Hirsch. Eres. 2018
- [3] J-F. Mangin, M. Perrot, G. Operto, **A. Cachia**, C. Fischer, J. Lefèvre, D. Rivière. Chapitre: "Sulcus Identification and Labeling". Dans "Brain Mapping: An Encyclopedic Reference". Elsevier, 2015.
- [4] M. Plaze, **A. Cachia**. Chapitre « Aspects neuro-développementaux des troubles psychiatriques. L'exemple du trouble schizophrénique ». Dans « Apport de la neuroimagerie à la connaissance psychiatrique », P. Fossati (Ed.), Lavoisier, 2015
- [5] R. Jardri, **A. Cachia**, P. Thomas. Chapitre "Imagerie cérébrale des hallucinations ». Dans « Apport de la neuroimagerie à la connaissance psychiatrique », P. Fossati (Ed.), Lavoisier, 2015
- [6] T. Fovet, **A. Cachia**, S. Morris, P. Thomas, R. Jardri. Chapter: "Neuroimaging-based markers of clinical dimensions: the example of auditory-verbal hallucinations". Dans "Neuroimaging Markers of Mental Disorders", M. Wessa, J. Houenou (Ed.), Springer-Verlag (New-York), 2014.
- [7] R. Jardri, M. Plaze, **A. Cachia**. Chapter 3: Psychosis and the brain. Dans "The assessment of psychosis - a compendium of assessment scales for psychotic symptoms", F. Water, S. Massoud (Ed.), Routledge's Francis & Taylor 2014

ENCADREMENT DOCTORAL : Direction de thèses

- 2018 -** Gabriela Rezende : « Variabilité du contrôle inhibiteur à l'adolescence : une approche intégrée gène-cerveau-comportement » (Bourse école doctorale)
- 2017 -** Valérie Dorrière: « Apprentissages exécutifs chez les enfants d'âge scolaire, nés grands prématurés »
- 2016 - 2019** Marine Moyon : « Connectivité fonctionnelle au repos et entraînement intensif au contrôle inhibiteur chez les enfants d'âge scolaire » (Bourse école doctorale)

- 2014 - 2017** Cloélia Tissier : «Apprentissage du contrôle inhibiteur à l'adolescence : effets des contraintes précoces et des mécanismes neuroplastiques » (Bourse Ecole doctorale)
- 2012 - 2016** Olivier Gay : « Marqueurs de vulnérabilité neurodéveloppementale chez les sujets présentant un état mental à risque de psychose : mieux appréhender le risque d'évolution vers la schizophrénie ». (Poste accueil INSERM)

AUTRES AVANCEES SIGNIFICATIVES AU COURS DE LA PÉRIODE :

Je suis coordinateur d'un nouveau Diplôme Universitaire (DU) portant sur la 'Neuroéducation' qui a ouvert la rentrée 2019 à l'Université Paris Descartes / Université de Paris. Cette formation a pour objectif de contribuer à la formation des professionnels du monde de l'éducation - à tous les âges du développement, du jeune enfant au jeune adulte - en s'appuyant sur le champ de recherches interdisciplinaire qu'est la neuroéducation, domaine émergeant en France, en Europe et dans le monde, à l'interface entre les neurosciences, la psychologie et l'éducation. Cette formation s'inscrit dans une démarche bidirectionnelle du labo à l'école et de l'école au labo. Cette formation utilise des approches pédagogiques innovantes (blended learning) alternant enseignements en présentiel (séminaires et ateliers pratiques ; 2 x 2 jours au début des vacances scolaires d'hiver et de printemps) et enseignements en distanciel (classes virtuelles et modules d'e-learning). Une telle utilisation du numérique est particulièrement adapté aux contraintes de la formation continue et en particulier pour un public cible réparti sur l'ensemble du territoire (les 80 participants à cette formation couvrent toutes les académies de France métropolitaine). Cette formation continue est unique dans le paysage académique.

PRIX ET DISTINCTIONS SCIENTIFIQUES OBTENUS AU COURS DE LA PÉRIODE :

- 2016** Prix de la Recherche - section neurosciences (jury présidé par Pascale Cossart, secrétaire perpétuel à l'Académie des sciences)
- 2015** Prix de la meilleure publication en psychiatrie de l'année

AUTRES OBSERVATIONS :

Les recherches que je mène pourraient avoir des retombées importantes dans le domaine de la santé et de l'éducation. Elles soulèvent à ce titre des questions éthiques auxquelles j'ai souhaitées réfléchir. Je me suis pour cela rapproché de l'Espace Ethique Ile-de-France, dirigé par Pr Emmanuel Hirsch, avec qui nous avons initié des réflexions autour de l'utilisation des neurosciences, du big-data et de l'imagerie en santé et pour l'éducation. Cela a abouti à l'organisation d'une série de séminaires ("Rendre visible, rendre invisible. Enjeux épistémologies, éthiques et politiques autour de l'imagerie médicale", composé de quatre séances, pour interroger les fondements et implications éthique et politique de l'imagerie médicale ; février à mai 2019, Paris) et d'un workshop (« Visible et invisible : hypothèses épistémologique, éthique et politique » ; décembre 2017, Paris), qui ont donné lieu à différentes productions (livres, chapitres...). J'ai également participé à différents débats, notamment à l'Assemblée Nationale, lors de la préparation de la nouvelle loi de bioéthique.

Acceptez-vous la mise en ligne de ce document sur le site internet de l'IUF : Oui