

Imagerie cérébrale et premiers succès de la psychiatrie de précision

Charles Laidi^{1,2,14}, Noomane Bouaziz^{2,3}, Emmanuel Haffen⁴, Philippe Domenech^{5,6}, Edouard Duchesnay¹⁴, Pauline Favre^{1,2,14}, Éric Fakra⁷, Josselin Houenou^{1,14}, Anton Iftimovici⁸, Antoine Lefrere^{2,9}, Mircea Polosan^{2,10}, Guillaume Sescousse¹¹, Anne Sauvaget¹², Renaud Jardri¹³

► L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'étudier les bases neurobiologiques de maladies psychiatriques comme la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles du spectre autistique ou encore les dépressions résistantes. Si des différences d'épaisseur corticale entre les patients souffrant de ces maladies et les personnes témoins ont pu être mises en évidence de façon robuste, il n'existe actuellement pas de biomarqueur des maladies psychiatriques reposant sur l'IRM. Un des enjeux de la psychiatrie de précision est de valider de tels biomarqueurs, propres à une maladie ou à une dimension clinique donnée, mais également capables de prédire l'évolution clinique ou la réponse à un traitement pour transformer la prise en charge des patients. L'IRM fonctionnelle pourrait également constituer un outil prometteur pour le ciblage individualisé de stimulations non-invasives dans les dépressions ou les hallucinations résistantes, ainsi que pour l'entraînement par neurofeedback. ◀



¹Université Paris Est Créteil, Institut Mondor de la Recherche Biomédicale, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, France.

²Fondation FondaMental, France.

³Unité de Neuromodulation, Pôle Universitaire 93G03, EPS Ville Evrard, Neuilly-sur-Marne, France.

⁴Université de Franche-Comté, Inserm UMR 1322 LINC, service de psychiatrie de l'adulte, CIC-1431 CHU de Besançon, France.

⁵Institut de neuromodulation, GHU Paris, psychiatrie et neurosciences, centre hospitalier Sainte-Anne, pôle hospitalo-universitaire 15, Université Paris Cité, Paris, France.

⁶Université Paris Saclay, Centre Neurospin CEA Paris-Saclay, UMR 992, France.

⁷Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL), Inserm U1028, CNRS UMR 5292, Université Lyon 1, Université Jean Monnet St-Étienne et CHU Saint-Étienne, France.

⁸Université Paris Cité, Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris (IPNP), Inserm U1266, Paris, France. GHU-Paris Psychiatrie et Neurosciences, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France.

⁹Pôle de Psychiatrie, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France, Institut de Neurosciences de la Timone, Université d'Aix-Marseille, UMR 7289 CNRS, France.

¹⁰Université de Grenoble Alpes, Inserm U1216, CHU Grenoble Alpes, Institut Neurosciences de Grenoble, France.

¹¹Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), Inserm U1028, CNRS UMR5292, Université Claude-Bernard Lyon 1, Bron, France.

¹²Université de Nantes, CHU Nantes, motricité-interactions-performance (MIP), UR 4334, Nantes, France.

¹³Université de Lille, Inserm U1172, CHU Lille, centre de recherche Lille Neurosciences et Cognition, plateforme CURE, hôpital Fontan, Lille, France.

¹⁴Université Paris-Saclay, Neurospin, CEA, UNIACT Lab, PsyBrain Team, F-91191 Gif-sur-Yvette, France.

renaud.jardri@univ-lille.fr

En France, neurologie et psychiatrie ont longtemps été considérées comme une seule et même spécialité, la neuropsychiatrie. La scission entre les deux disciplines n'a eu lieu qu'en 1968 et elle reposait sur l'absence de substrat organique dans les maladies psychiatriques [1]. Si la réunion de ces deux spécialités n'est pas à l'ordre du jour, les travaux d'imagerie cérébrale en psychiatrie remettent largement en cause le dogme de l'absence de substrat biologique dans les maladies mentales. L'imagerie cérébrale en psychiatrie est encore aujourd'hui principalement utilisée pour exclure un diagnostic différentiel¹ ou détecter une cause non-psychiatrique associée à l'émergence de manifestations psychiatriques [2], telles qu'un processus expansif intracrânien ou neuro-inflammatoire

Vignette (© AdobeStock)

¹ Le diagnostic différentiel est une méthode permettant de distinguer une maladie parmi d'autres maladies présentant des symptômes proches ou similaires.

par exemple (voir à ce sujet, le bilan PREDIPSY² réalisé dans le premier épisode psychotique), mais désormais, elle constitue aussi un outil de recherche à même de mieux comprendre et traiter les troubles mentaux. La compréhension des maladies psychiatriques par l'imagerie cérébrale permet de changer le regard porté par la société, des patients et de leurs familles, sur des manifestations subjectives jusque-là extrêmement difficiles à objectiver. C'est par exemple le cas des expériences hallucinatoires désormais visualisables en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)³ [3], ce qui permet d'amorcer un travail d'éducation sur l'origine des voix perçues et ultérieurement de réviser certaines croyances associées dans le cadre d'un processus psychothérapeutique [4]. L'absence de mise en évidence de substrat organique a longtemps été un argument pour considérer que les maladies psychiatriques n'étaient pas tout à fait des maladies comme les autres. L'imagerie cérébrale contribue donc à déstigmatiser ces expériences souvent présentées dans les médias de masse comme irrationnelles et ainsi à lutter contre de nombreuses idées reçues entourant la santé mentale et la psychiatrie en général.

Si, à ce jour, il n'existe pas de biomarqueur pour les maladies psychiatriques (et cela constitue l'un des objectifs majeurs de la psychiatrie de précision), de nombreux traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques ont démontré leur efficacité, malgré un certain effet de plafonnement [5]. La prescription de ces traitements repose sur des recommandations de bonnes pratiques peu individualisées, et il reste difficile de déterminer *a priori* le(s) traitement(s) et la(les) stratégie(s) thérapeutique(s) qui s'avèrera(ront) le plus efficaces pour un individu donné sur la simple base de son phénotype clinique. L'approche séquentielle (en essai/erreur) de différentes interventions thérapeutiques prend souvent du temps, puisqu'il est nécessaire d'attendre plusieurs semaines afin de pouvoir correctement évaluer la réponse aux traitements antipsychotiques ou antidépresseurs. L'imagerie cérébrale pourrait constituer un outil de choix dans la personnalisation de ces algorithmes thérapeutiques [6], mais aussi dans le développement de nouveaux outils de détermination de cibles d'action pour des traitements par neuromodulation, comme la stimulation cérébrale non-invasive ou le *neurofeedback*.

Enjeux et limites des approches populationnelles en imagerie psychiatrique

Les vingt dernières années ont été marquées par la publication de nombreuses études de comparaison de cas-témoins dans les maladies psychiatriques. La taille des échantillons, initialement faible, a progressivement été augmentée permettant une meilleure reproductibilité des résultats. Les études du consortium international ENIGMA⁴ (*enhancing neuroimaging genetics through meta-analysis*) [7], piloté par Paul Thompson (Université de Californie du Sud, États-Unis), ont ainsi permis

de réaliser des méga-analyses de données d'imagerie cérébrale regroupant plusieurs centaines de patients et de témoins. Ces études ont permis de mettre en évidence des modifications de l'épaisseur corticale dans diverses maladies psychiatriques (Figure 1). Par exemple, les individus souffrant de schizophrénie présentent une diminution diffuse de l'épaisseur corticale, plus marquée dans les cortex associatifs. Les patients souffrant d'un trouble bipolaire présentent le même motif de diminution de l'épaisseur corticale, mais de façon moins marquée que dans la schizophrénie, ce qui pourrait laisser supposer l'existence d'une continuité entre schizophrénie et trouble bipolaire. À l'inverse, les individus présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) présentent une augmentation de l'épaisseur corticale prédominante au niveau préfrontal.

Ces méga-analyses ont également concerné d'autres maladies fréquemment associées à des phénotypes psychiatriques. Par exemple, c'est le cas du syndrome de microdélétion 22q11.2, une maladie multisystémique rare touchant 1 enfant sur 4 000 naissances (survenant *de novo* dans 90 % des cas). La zone de délétion peut porter sur 35 à 60 gènes, dont plusieurs sont fréquemment retrouvés associés à la psychose (e.g., COMT [*catechol-O-méthyltransférase*], PRODH [*proline dehydrogenase*], DGCR8 [*DiGeorge syndrome critical region 8*]), faisant de cette maladie le deuxième facteur de risque de schizophrénie après le degré de parenté [8]. 30 % à 40 % de ces patients porteurs du 22q11DS vont en effet présenter un tableau de transition psychotique à l'adolescence [9]. Dans une étude du consortium ENIGMA-CNV (*copy number variant*) ayant colligé les données IRM et génétiques de 474 patients porteurs du 22q11DS + et 375 témoins appariés, une réduction de l'épaisseur corticale temporale et cingulaire a été mise en évidence dans le groupe clinique, et la réduction de surface fronto-temporale, également mise en évidence, était similaire aux résultats obtenus à partir des données ENIGMA-schizophrénie. La surface mesurée dans ces régions cérébrales était inversement proportionnelle à la taille de la microdélétion [10].

Malgré des données de plus en plus robustes, le transfert de ces résultats, obtenus à l'échelle des populations, vers des applications cliniques à l'échelle de l'individu, peine à émerger. La taille d'effet des modifications de l'épaisseur corticale reste modeste dans plusieurs maladies. Si la prédiction du diagnostic (patients vs témoins) en utilisant l'intelligence artificielle (et plus précisément des outils d'apprentissage automatisé)⁵ semble prometteuse, notamment pour l'étude de la

² <https://predipsy.fr/>

³ L'IRM fonctionnelle est une méthode d'imagerie qui permet de visualiser, de manière indirecte, l'activité cérébrale et d'identifier les zones du cerveau actives lors de tâches mentales spécifiques, en comparant des images acquises au repos et pendant la présentation d'un stimulus (ndlr).

⁴ Le consortium regroupe 307 scientifiques dans 33 pays pour étudier les maladies cérébrales majeures.

⁵ Des algorithmes qui apprennent à prédire ou à classer des informations en se basant sur des données d'entraînement préalablement annotées, où chaque entrée est associée à une sortie connue (e.g., une catégorie diagnostique).

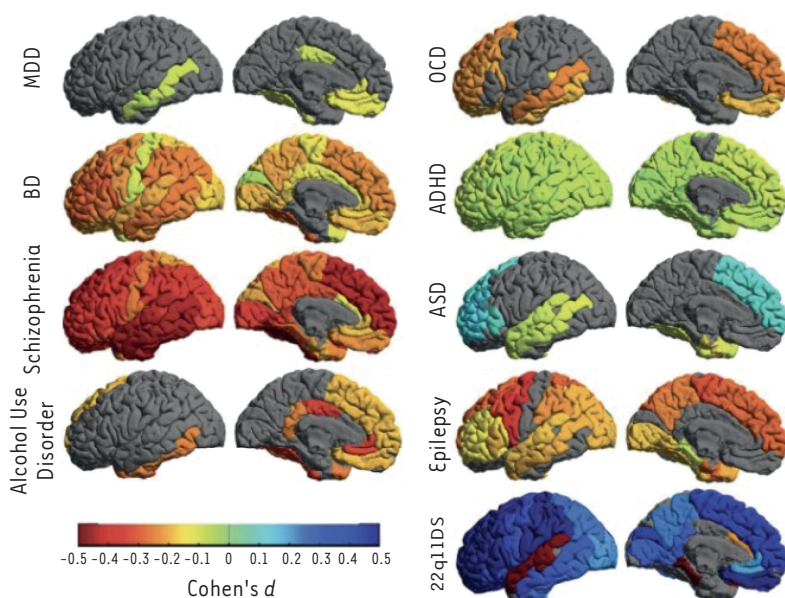


Figure 1. Épaisseur corticale mesurée au sein de neuf populations de patients en comparaison à des populations témoins. Les tailles d'effets négatives indiquent une diminution de l'épaisseur corticale chez les patients par rapport aux sujets témoins, les tailles d'effets positives indiquent une augmentation de l'épaisseur corticale chez les patients par rapport aux sujets témoins. MDD : épisode dépressif majeur ; OCD : trouble obsessionnel compulsif ; BD : trouble bipolaire ; ADHD : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité ; Schizophrenia : schizophrénie ; ASD : trouble du spectre de l'autisme ; Alcohol Use Disorder : trouble de l'usage de l'alcool ; Epilepsy : épilepsie ; 22q11DS : micro-délétion 22q11 ; Cohen's d : taille d'effet de Cohen (reproduction de [7] — © CC-BY 4.0).

schizophrénie [11], à ce jour, il n'est toujours pas possible de discriminer différentes maladies psychiatriques ou d'en prédire l'évolution. Nous pouvons regrouper les freins actuels en la matière en trois catégories principales : 1) des limites liées à la nosographie psychiatrique⁶ actuelle, 2) des limites propres aux techniques d'imagerie utilisées, et enfin 3) des limites inhérentes aux outils d'analyse disponibles.

La nosographie⁷ actuelle, basée par exemple sur les versions successives du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux américain (DSM, *diagnostic and statistical manual of mental disorders*), est catégorielle. En pratique clinique, les comorbidités psychiatriques sont très fréquentes, ce qui limite la portée des études catégorielles en imagerie puisqu'un individu donné peut présenter les critères de plusieurs catégories diagnostiques. Ces limites ont conduit à l'élaboration du modèle des RDoC (*research domain criteria*) dont l'objectif était d'étudier les bases neurobiologiques de dimensions trans-diagnostiques, mais dont l'implémentation reste aujourd'hui encore limitée et parfois critiquée [12] (→).

(→) Voir m/s n° 8-9, 2015, page 792

La collecte et l'analyse de données d'IRM cérébrale, notamment d'IRM fonctionnelle, restent techniquement difficiles et sujettes à de nombreux biais. Par exemple, les mouvements de la tête d'un individu durant l'acquisition constituent un facteur confondant [46] (→) important en imagerie cérébrale et la manière optimale de les prendre en compte ne fait toujours pas l'objet d'un consensus clair. De même, la durée d'une acquisition en IRM fonctionnelle,

(→) Voir m/s n° 4, 2024, page 381

à même de fournir des données fiables permettant d'extraire des cartes de connectivité stables et reproductibles, est souvent sous-estimée et le temps d'examen recommandé tend à augmenter au fil des années [13]. Enfin, les méthodes d'analyses statistiques linéaires classiquement utilisées pour comparer des groupes de patients à des sujets témoins ne semblent pas capter de façon optimale l'hétérogénéité des maladies psychiatriques. Ces modèles linéaires généralisés reposent sur des hypothèses statistiques précises pour garantir leur validité. Parmi ces hypothèses, celle d'une variance homogène dans les échantillons de patients et de témoins permet de tracer une frontière de séparation optimale entre les groupes. Cependant, cette hypothèse est souvent mise en défaut en psychiatrie du fait des différences structurelles et/ou fonctionnelles complexes pouvant exister entre les populations étudiées. L'avènement plus récent des méthodes multivariées a permis d'affiner les performances de détection de motifs fonctionnels d'intérêt en imagerie psychiatrique, notamment en permettant de s'affranchir de l'ajustement des valeurs-p (*p values*) pour corriger le problème de comparaisons multiples inhérent aux modèles linéaires massivement univariés. Des modèles normatifs ont également été conçus pour identifier les déviations individuelles par rapport à une normale attendue au sein d'un groupe cible (pouvant par exemple être défini par l'âge), plutôt que de comparer les patients à des témoins [14].

⁶ La nosographie psychiatrique classe aujourd'hui les troubles mentaux en différentes catégories, telles que les troubles de la personnalité, les troubles psychotiques, et les troubles de l'humeur (ndlr).

⁷ La nosographie est la description et la classification méthodique des maladies (ndlr).

Quels biomarqueurs en imagerie psychiatrique ? L'exemple du ciblage thérapeutique par IRM fonctionnelle

Un biomarqueur se définit classiquement comme une mesure objective et reproductible, pouvant être caractéristique et/ou prédictive : 1) du fonctionnement biologique ou physiologique normal, mais aussi, 2) d'un processus pathogène (de manière diagnostique ou pronostique), ou 3) d'une réponse thérapeutique [15]. La validité d'un biomarqueur doit pouvoir se mesurer à sa forte sensibilité et à sa spécificité (avec, entre autres, une valeur prédictive positive > 80 % pour envisager une application en clinique), mais idéalement, il devrait aussi pouvoir être utilisable de manière simple et être peu coûteux. Les premières tentatives de développement de biomarqueurs en imagerie psychiatrique se sont basées sur des mesures anatomiques, reflétant la plasticité (e.g., épaisseur corticale) ou la vulnérabilité développementale (e.g., motifs de sillons corticaux, malrotation hippocampique⁸). L'avènement des méthodes d'apprentissage statistique appliquées aux données massives a progressivement permis de développer des outils de prédiction diagnostique à partir de données anatomiques [11, 16], dont la généralisation reste encore aujourd'hui un enjeu majeur de la recherche. Cependant, récemment, cela a également permis de montrer des performances raisonnables de prédiction du risque de conversion psychotique à 1 an chez des sujets à haut-risque grâce à des mesures de connectivité fonctionnelle de repos [17]. Cette recherche a récemment aussi été revigorée par la possibilité de définir des entités clinico-biologiques plus homogènes par l'utilisation de méthodes guidées par les données (i.e., stratification basée sur les biotypes⁹) [18]. Dans ce cas, les méthodes d'apprentissage automatisé permettent de découvrir de nouveaux sous-groupes de patients en se basant, par exemple, sur l'imagerie cérébrale. Dans cet article, nous avons fait le choix de nous focaliser sur le développement de biomarqueurs thérapeutiques en psychiatrie. Le champ de la prédiction de la réponse aux traitements médicamenteux est également prometteur [19], mais nous développerons ici surtout les biomarqueurs de ciblage d'une zone à traiter, à travers deux exemples utilisant la neuromodulation guidée par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle : 1) la dépression résistante, et 2) la schizophrénie avec hallucinations pharmaco-résistantes.

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS — *transcranial magnetic stimulation*) est une méthode de neuromodulation non-invasive qui présente un intérêt dans le traitement de la dépression résistante ou des hallucinations résistantes [20]. Une variation du courant électrique dans la bobine de la stimulation magnétique transcrânienne permet de délivrer une impulsion magnétique qui entraîne une impulsion électromagnétique à même de traverser les différentes couches tissulaires depuis le scalp, pour se transformer en courant électrique au contact du cerveau (qui est un tissu polarisé). Appli-

quée de manière focale et répétitive, cette stimulation permet de modifier de manière durable le taux de décharges neuronales au niveau de la cible corticale sous-jacente [21]. Ce phénomène de potentialisation ou de dépression à long-terme (i.e., activation ou inhibition respectivement) semble être à l'origine de l'effet thérapeutique de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive [22]. L'avènement des méthodes de neuronavigation s'appuyant sur l'utilisation de différents marqueurs d'imagerie par résonance magnétique a permis de progressivement améliorer le ciblage en stimulation magnétique transcrânienne, en visualisant précisément la zone stimulée au cours des séances [23], et par là-même a permis d'améliorer le niveau de réponse thérapeutique obtenu dans la dépression et les hallucinations résistantes. Mais comment ces cibles corticales sont-elles définies ?

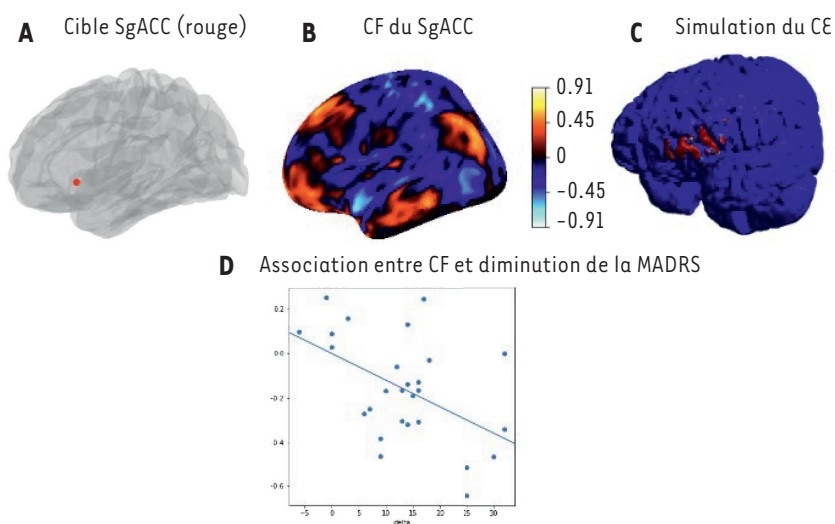
Cible cérébrale personnalisée dans le traitement de la dépression

De nombreux travaux d'imagerie cérébrale (qu'ils soient en tomographie par émission de positons [TEP] ou en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle — IRMf) ont conduit à l'hypothèse d'un hypométabolisme du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (DLPFC — *dorsolateral prefrontal cortex*) dans la dépression. En appliquant de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, délivrée à haute fréquence (10 Hz ou plus), c'est-à-dire, avec un effet activateur, il serait possible de corriger partiellement cet hypométabolisme et d'améliorer les symptômes de dépression. Mais comme le cortex préfrontal dorsolatéral gauche représente environ 25 % de la surface du cortex préfrontal, il existe en réalité une multitude de cibles potentielles, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ne permettant de moduler l'excitabilité corticale que sur quelques cm². Plusieurs études rétrospectives internationales [24-27], ainsi que des travaux réalisés par des équipes françaises (Figure 2), ont mis en évidence une association entre la connectivité fonctionnelle de repos du cortex préfrontal dorsolatéral gauche¹⁰ et l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans la dépression résistante. C'est plus précisément la connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur subgénual (SgACC) — une région plus profonde impliquée dans la dépression résistante — et le cortex préfrontal dorsolatéral gauche qui semble

⁸ La malrotation hippocampique (HIMAL) est une anomalie de développement caractérisée par une forme arrondie de l'hippocampe et une position médiale, souvent associée à l'épilepsie (ndlr).

⁹ Cette approche vise à regrouper des individus en sous-groupes plus homogènes en fonction de caractéristiques biologiques présentes dans les données. Au lieu de regrouper les patients en fonction de leur diagnostic, cette stratification est censée les regrouper sur la base de mécanismes neurophysiologiques possiblement communs.

¹⁰ C'est-à-dire la corrélation entre le niveau d'activation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et d'autres régions cérébrales, reflétant leur communication ou synchronisation fonctionnelle mesurée en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.



jouer un rôle dans la réponse au traitement par neuromodulation. Plus la région ciblée au sein du cortex préfrontal dorsolatéral gauche était anti-corrélée avec le cortex cingulaire antérieur subgénéral, plus le traitement par stimulation magnétique transcrânienne semblait efficace. Ces travaux rétrospectifs ont ainsi ouvert la voie à un ciblage personnalisé à même de définir la zone du cortex préfrontal dorsolatéral gauche la plus anti-corrélée avec le cortex cingulaire antérieur subgénéral afin d'améliorer la réponse à la stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans le traitement de la dépression résistante.

Ce ciblage personnalisé a récemment été utilisé par l'équipe de Williams [28, 29] et semble avoir permis d'améliorer significativement l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans le traitement de la dépression résistante (essai SNT — *Stanford neuromodulation therapy*). Les auteurs rapportent, d'abord dans une étude ouverte [28], puis dans un essai randomisé contre placebo [29], les résultats d'une cure de stimulation haute fréquence ciblant de façon individualisée la zone du cortex préfrontal dorsolatéral gauche la plus anti-corrélée avec le cortex cingulaire antérieur subgénéral. Cette innovation en terme de ciblage était par ailleurs combinée avec une intensification du nombre de séances quotidiennes de stimulation magnétique transcrânienne (10 séances, contre une ou deux séance(s) dans les protocoles classiques), si bien qu'il reste encore difficile à ce jour de savoir si le taux de rémission particulièrement élevé dans l'étude randomisée (57 % de rémission après 5 jours de traitement pour 84 % de répondants [29]) est lié au ciblage personnalisé, à l'augmentation du nombre de séances par jour, voire même à d'autres facteurs (sélection des patients ou adaptation individuelle de la dose de stimulation magnétique transcrânienne).

La reproductibilité de la méthode de ciblage est également difficile à évaluer puisque l'algorithme de ciblage n'a pas été publié. Dans un souci de science ouverte, un algorithme libre de droit et permettant de déterminer cette cible optimale de stimulation a récemment été publié

par une autre équipe [30]. Un essai randomisé indépendant comparant l'effet d'une méthode de ciblage personnalisé comparée à la méthode conventionnelle pourrait permettre de confirmer l'intérêt d'un ciblage basé sur la connectivité fonctionnelle de repos entre le cortex préfrontal dorsolatéral gauche et le cortex cingulaire antérieur subgénéral. Une telle approche a été récemment utilisée pour évaluer la supériorité d'un autre ciblage personnalisé qui utilisait cette fois-ci la connectivité entre l'insula et le cortex préfrontal [31], mais cet essai s'est avéré négatif.

Cible cérébrale personnalisée dans le traitement des hallucinations

Depuis l'étude princeps de Ralph Hoffman [32] qui propose une stimulation magnétique transcrânienne répétitive à basse fréquence de la jonction temporo-pariétale gauche via un repérage, au niveau du scalp, utilisant le positionnement des électrodes d'un électro-encéphalogramme¹¹ (i.e., la cible « T3-P3 », en regard de l'aire de Wernicke¹²), pour réduire la sévérité des hallucinations acoustico-verbales (HAV), plusieurs essais ont tenté de répliquer ce résultat, avec plus ou moins de succès. La taille d'effet composite (le résultat d'une méta-analyse) initialement surestimée de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive à 1 Hz de la cible T3-P3 dans le traitement des hallucinations acoustico-verbales est aujourd'hui

¹¹ Le système EEG 10-20 est une méthode internationale utilisée pour le positionnement des électrodes sur le cuir chevelu lors d'un enregistrement d'électroencéphalogramme.

¹² Aire corticale associative spécifique, auditive, impliquée dans le langage, à mi-chemin entre les électrodes T3 et P3 (ndlr).

calculée à 0,4 [33, 34], soit un effet faible, laissant la place à des améliorations possibles, notamment en termes de personnalisation de la cible corticale à stimuler. Le *substratum* anatomo-fonctionnel des hallucinations est peu réductible à une aire anatomique, fût-elle impliquée dans la perception de la parole. La jonction temporo-pariétale gauche présente bien des modifications structurales en lien avec la sévérité des symptômes psychotiques, notamment hallucinatoires [35], mais la variabilité individuelle observée lors de la sollicitation du réseau du langage reste importante, que ce soit en conditions physiologiques [36], comme lors des mesures d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle per-hallucinatoires reflétant souvent le contenu phénoménologique variable de l'expérience [37]. Ces illustrations laissent entrevoir les limites d'une neuronavigation purement anatomique (c'est-à-dire un ciblage basé sur l'imagerie par résonance magnétique structurale), qui certes présente l'avantage de prendre en compte les caractéristiques morphologiques temporo-pariétales propres au sujet, et de surveiller le ciblage pendant la séance, mais qui ne constitue qu'une piètre personnalisation du traitement des hallucinations acoustico-verbales, les aires activées variant fortement d'un participant à un autre. Les progrès récents de l'imagerie fonctionnelle de capture hallucinatoire ouvrent de ce point de vue une alternative intéressante de ciblage par neuronavigation.

Il est en effet possible de déterminer les régions activées lors de la survenue d'une hallucination acoustico-verbale en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle grâce aux paradigmes de capture de symptômes (pour une méta-analyse, voir [38]). Une première méthode se base sur la participation active du sujet halluciné, qui doit appuyer sur un bouton au début de l'hallucination et le relâcher à l'extinction de cette expérience pendant l'acquisition [39]. Ces méthodes, dites « directes », ont été critiquées du fait de l'implication trop forte (voire exclusive) de la dynamique motrice parmi les réseaux identifiés [40]. Une alternative repose sur le rapport différé des expériences hallucinatoires survenues pendant l'acquisition en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Cette méthode « indirecte » (en deux temps), s'appuie sur une analyse guidée par les données, couplée à un entretien immédiat post-imagerie par résonance magnétique fonctionnelle avec la personne hallucinée, permettant de sélectionner les composantes d'intérêts partageant des propriétés spatio-temporelles communes avec la description des hallucinations acoustico-verbales [41]. Ces méthodes de capture ont récemment pu être automatisées par apprentissage supervisé et répliquées sur des échantillons indépendants tout en garantissant de bonnes performances de détection [42], ouvrant ainsi la voie à une utilisation en pratique courante (notamment en temps-réel) pour déterminer des cibles à neuromoduler (Figure 3). Après quelques preuves de concept issues de séries de cas [43], un essai contrôlé randomisé bi-centrique a été lancé en France pour tester la supériorité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive à 1 Hz guidée par l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle de capture par rapport à un ciblage au scalp en regard de la zone T3P3, considérée ici comme la méthode de référence. L'essai MULTIMOD-

HAL¹³ vient de se terminer et a montré des résultats positifs en intention de traiter¹⁴ à 1 mois post-traitement (en cours de publication).

Conclusion et perspectives

De manière générale, la psychiatrie de précision et la validation de biomarqueurs en imagerie psychiatrique n'échappent pas aux contraintes actuelles de la recherche, telles que la nécessité de collecter de manière multicentrique de larges échantillons de données de qualité (le plus souvent multi-omiques), comprenant une dimension longitudinale et couvrant les périodes développementales critiques des maladies étudiées. Cet objectif sera notamment atteint de manière collective et harmonisée à l'échelle nationale avec la cohorte *French MINDS*¹⁵, mise en place dans le cadre du programme de recherche exploratoire PROPSY. Deux études de ce PEPR porteront plus particulièrement sur la validation de biomarqueurs de ciblage tels qu'évoqués précédemment. Dans la dépression, l'étude STIMaiTDEP¹⁶ portera spécifiquement sur l'intérêt d'une thérapie personnalisée adaptée du protocole SNT (*Stanford neuromodulation therapy*) pour une future application en routine en France, utilisant 5 séances de stimulation accélérée intermittente par impulsions theta (TBS pour *theta-bursts*)¹⁷, couplée à un guidage fonctionnel sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. Dans le champ des hallucinations, l'essai UNREHAL¹⁸ explorera la possibilité de se détacher d'un système de stimulation externe en utilisant le décodage en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle temps-réel des hallucinations précédemment décrit pour entraîner des participants à moduler leur propre activité cérébrale afin de réduire ces expériences envahissantes. Cette approche par *neurofeedback* guidée par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [44] devrait permettre de mieux circonscrire les stratégies cognitives à même d'avoir un effet neurophysiologique direct sur les hallucinations grâce au retour d'information visuel renvoyé au participant pendant l'acquisition [45]. Ces deux approches en psychiatrie de précision constituent une étape cruciale de validation dans l'établissement de thérapies fondées sur les preuves pour nos patients les plus invalidés. ♦

¹³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01373866>

¹⁴ Il s'agit d'un type d'analyse statistique dans les essais thérapeutiques. Une analyse « en intention de traiter » signifie que tous les sujets inclus et répartis dans un groupe thérapeutique seront conservés dans l'analyse, quelle que soit leur évolution et/ou le traitement finalement reçu (même en cas d'arrêt par exemple).

¹⁵ <https://pepr-propsy.fr/2024/09/30/frenchminds/>

¹⁶ <https://pepr-propsy.fr/2024/09/30/stimaitdep/>

¹⁷ La stimulation par impulsions thêta (TBS) est une avancée relativement récente en stimulation magnétique transcrânienne répétitive qui utilise un modèle d'impulsions magnétiques qui imitent l'activité oscillatoire cérébrale.

¹⁸ <https://pepr-propsy.fr/2024/09/30/unrehal/>

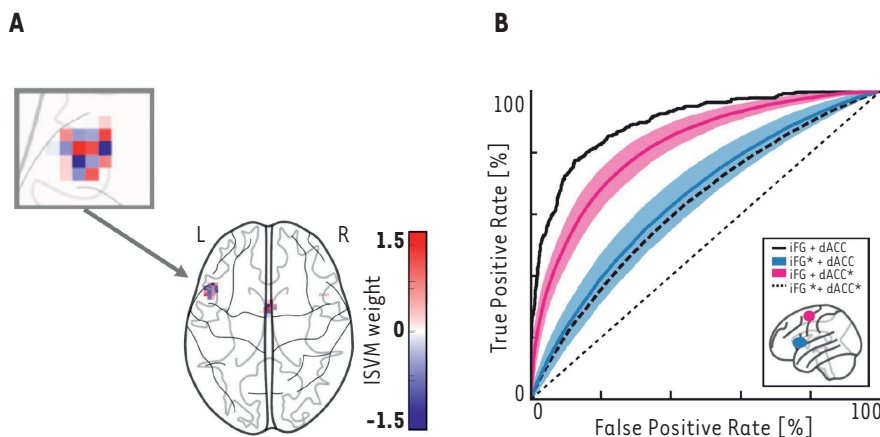


Figure 3. Détection de l'émergence d'hallucinations en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

A. Motif fonctionnel des voxels cérébraux contribuant à la détection des épisodes hallucinatoires en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), localisés au niveau de l'aire de Broca (iFG) et du cortex cingulaire antérieur (dACC). **B.** Performance de détection des hallucinations en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (vraies détections/ fausses détections). La courbe noire correspond au décodeur

validé (88 %). Si l'on modifie aléatoirement le motif fonctionnel utilisé pour cette détection, soit dans l'aire de Broca (courbe bleue), soit dans le cortex cingulaire antérieur (courbe rose), soit dans les deux (courbe en pointillés), les performances s'effondrent, démontrant la spécificité de ce motif pour une détection des épisodes hallucinatoires (adapté de [42] — © CC-BY 4.0).

SUMMARY

Brain imaging and the first success of precision psychiatry

Magnetic resonance imaging (MRI) can be used to investigate the neurobiological basis of psychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar disorders, autism spectrum disorders and resistant depression. Although differences in cortical thickness between patients and controls have been well demonstrated, there is currently no valid MRI-based biomarker for psychiatric disorders. The challenge of precision psychiatry is to develop biomarkers, that are specific for a given pathology or clinical dimension, but also capable of predicting clinical evolution or response to treatment, to transform patient management. Functional magnetic resonance imaging could also be a promising tool for the individualized targeting of non-invasive neuromodulation in depression or resistant hallucinations, as well as for functional magnetic resonance imaging-based neurofeedback. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre de France 2030 portant la référence ANR-22-EXPR-0006 (France 2030).

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Schneckenburger R. La distinction entre neurologie et psychiatrie en France entre 1940 et 1968 : le point de vue de quelques neuropsychiatres. *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem* 2018 ; 7 : 33-54.
- Blackman G, Neri G, Al-Doori O, et al. Prevalence of neuroradiological abnormalities in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2023 ; 80 : 1047-54.
- Allen P, Modinos G, Hubl D, et al. Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophr Bull* 2012 ; 38 : 695-703.
- Jardri R, Favrod J, Laroï F. *Psychothérapies des hallucinations*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS, 2016 : 352 p.
- Leichsenring F, Steinert C, Rabung S, et al. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults : an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry* 2022 ; 21 : 133-45.
- Dhamala E, Yeo BT, Holmes AJ. One size does not fit all: methodological considerations for brain-based predictive modeling in psychiatry. *Biol Psychiatry* 2023 ; 93 : 717-28.
- Larivière S, Paquola C, Park B, et al. The ENIGMA Toolbox: multiscale neural contextualization of multisite neuroimaging datasets. *Nat Methods* 2021 ; 18 : 698-700.
- Zinkstok JR, Boot E, Bassett AS, et al. Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry* 2019 ; 6 : 951-60.
- Schneider M, Debbané M, Bassett AS, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the international consortium on brain and behavior in 22q11.2 deletion syndrome. *AJP* 2014 ; 171 : 627-39.
- Sun D, Ching CRK, Lin A, et al. Large-scale mapping of cortical alterations in 22q11.2 deletion syndrome: convergence with idiopathic psychosis and effects of deletion size. *Mol Psychiatry* 2020 ; 25 : 1822-34.
- Pierrefeu A de, Löfstedt T, Laidi C, et al. Identifying a neuroanatomical signature of schizophrenia, reproducible across sites and stages, using machine learning with structured sparsity. *Acta Psychiatr Scand* 2018 ; 138 : 571-80.
- Demazeux S, Pidoux V. Le projet RDoC — La classification psychiatrique de demain ? *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 792-6.
- Noble S, Spann MN, Tokoglu F, et al. Influences on the test-retest reliability of functional connectivity MRI and its relationship with behavioral utility. *Cereb Cortex* 2017 ; 27 : 5415-29.
- Rutherford S, Barkema P, Tso IF, et al. Evidence for embracing normative modeling. *Elife* 2023 ; 12 : e85082.
- Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F, et al. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry* 2023 ; 22 : 236-62.
- Nunes A, Schnack HG, Ching CRK, et al. Using structural MRI to identify bipolar disorders — 13 site machine learning study in 3020 individuals from the ENIGMA bipolar disorders working group. *Mol Psychiatry* 2020 ; 25 : 2130-43.
- Collin G, Seidman LJ, Keshavan MS, et al. Functional connectome organization predicts conversion to psychosis in clinical high-risk youth from the SHARP program. *Mol Psychiatry* 2020 ; 25 : 2431-40.
- Bucar LR, Feczko E, Fair DA, et al. Current approaches in computational psychiatry for the data-driven identification of brain-based subtypes. *Biol Psychiatry* 2022 ; 93 : 704-16.
- Scott J, Hidalgo-Mazzei D, Strawbridge R, et al. Prospective cohort study of early biosignatures of response to lithium in bipolar-I disorders: overview of the H2020-funded R-LINK initiative. *Int J Bipolar Disord* 2019 ; 7 : 20.

20. Poulet E, Bubrovsky M, Bulteau S, et al. *Stimulation magnétique transcrânienne répétitive : Applications en psychiatrie*. Tours : PUF, 2019 : 390.
21. Boyer M, Baudin P, Stengel C, et al. In vivo low-intensity magnetic pulses durably alter neocortical neuron excitability and spontaneous activity. *J Physiol* 2022 ; 600 : 4019-37.
22. Bradley C, Nydam AS, Dux PE, et al. State-dependent effects of neural stimulation on brain function and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2022 ; 23 : 459-75.
23. Caulfield KA, Fleischmann HH, Cox CE, et al. Neuronavigation maximizes accuracy and precision in TMS positioning: Evidence from 11,230 distance, angle, and electric field modeling measurements. *Brain Stimulation* 2022 ; 15 : 1192-205.
24. Fox MD, Buckner RL, White MP, et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 2012 ; 72 : 595-603.
25. Cash RFH, Cocchi L, Lv J, et al. Functional magnetic resonance imaging-guided personalization of transcranial magnetic stimulation treatment for depression. *JAMA Psychiatry* 2021 ; 78 : 337-9.
26. Siddiqi SH, Weigand A, Pascual-Leone A, et al. Identification of personalized transcranial magnetic stimulation targets based on subgenual cingulate connectivity: an independent replication. *Biol Psychiatry* 2021 ; 90 : e55-e56.
27. Elbau IG, Lynch CJ, Downar J, et al. Functional connectivity mapping for rTMS target selection in depression. *Am J Psychiatry* 2023 ; 180 : 230-40.
28. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, et al. Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *AJP* 2020 ; 177 : 716-26.
29. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, et al. Stanford neuromodulation therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. *AJP* 2022 ; 179 : 132-41.
30. Talou J, Sayous R, Bouaziz N, et al. Mondor-stim: an open-source pipeline to optimize the target for transcranial magnetic stimulation, based on fMRI Functional connectivity. 2024 ; 10.5281/zenodo.13170889.
31. Morris R, Briley PM, Webster L, et al. Connectivity-guided intermittent theta burst versus repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Nat Med* 2024 ; 30 : 403-13.
32. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, et al. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000 ; 355 : 1073-5.
33. Demeulemeester M, Amad A, Bubrovsky M, et al. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol Psychiatry* 2012 ; 71 : e15-6.
34. Amad A, Jardri R, Rousseau C, et al. Excess significance bias in repetitive transcranial magnetic stimulation literature for neuropsychiatric disorders. *Psychother Psychosom* 2019 ; 1-8.
35. Plaze M, Paillère-Martinot ML, Penttilä J, et al. "Where do auditory hallucinations come from?" - A brain morphometry study of schizophrenia patients with inner or outer space hallucinations. *Schizophr Bull* 2011 ; 37 : 212-21.
36. Saxe R, Brett M, Kanwisher N. Divide and conquer: a defense of functional localizers. *Neuroimage* 2006 ; 30 : 1088-1096 ; discussion 1097-9.
37. Jardri R, Thomas P, Delmaire C, et al. The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cereb Cortex* 2013 ; 23 : 1108-17.
38. Jardri R, Pouchet A, Pins D, et al. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011 ; 168 : 73-81.
39. Sommer IEC, Dierker KMJ, Blom JD, et al. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain* 2008 ; 131 : 3169-77.
40. Gill K, Percival C, Roes M, et al. Real-time symptom capture of hallucinations in schizophrenia with fMRI: absence of duration-dependent activity. *Schizophr Bull Open* 2022 ; sgac050.
41. Leroy A, Foucher JR, Pins D, et al. fMRI capture of auditory hallucinations: validation of the two-steps method. *Hum Brain Mapp* 2017 ; 38 : 4966-79.
42. Fovet T, Yger P, Lopes R, et al. Decoding activity in Broca's area predicts the occurrence of auditory hallucinations across subjects. *Biol Psychiatry* 2022 ; 91 : 194-201.
43. Jardri R, Lucas B, Delevoye-Turrell Y, et al. An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporo-parietal rTMS. *Mol Psychiatry* 2007 ; 12 : 320.
44. Pindi P, Houenou J, Piguat C, et al. Real-time fMRI neurofeedback as a new treatment for psychiatric disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2022 ; 119 : 110605.
45. Donantueno C, Yger P, Cabestaing F, et al. fMRI-based neurofeedback strategies and the way forward to treating phasic psychiatric symptoms. *Front Neurosci* 2023 ; 17 : 1275229.
46. Hardelin JP. Facteur « confondant » ou de confusion. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 381.

TIRÉS À PART

R. Jardri



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

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

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org