

IMAGERIE AVANCEE EN PSYCHIATRIE ET SANTE MENTALE

Les pathologies dites « psychiatriques » ou de santé mentale représentent la catégorie de pathologies la plus fréquente dans la population.

La neurologie s'est séparée de la psychiatrie au cours du siècle dernier notamment par la présence ou non de lésion objectivable sur les différents tests diagnostiques. L'avènement récent des techniques d'imagerie avancée remet en cause cette séparation, car ces dernières mettent en évidence des anomalies de connectivité structurelle et fonctionnelle spécifiques des différentes entités nosologiques psychiatriques.

Au cours de ma thèse de science, je vais m'intéresser spécifiquement à l'étude des modifications de connectivité fonctionnelle dans les « troubles bipolaires ». Ces troubles, qui affectent plus de 2% de la population (soit plus de 1,6 millions de personnes en France), touchent des sujets jeunes (début des symptômes fréquemment entre 15 et 19 ans) et sont responsables d'une morbidité majeure.

Leur diagnostic est souvent difficile à établir, reposant sur des critères cliniques subjectifs (alternance d'épisodes dépressifs et d'un état hypomaniaque, ou un épisode maniaque). Un diagnostic précoce permet l'établissement rapide d'un traitement spécifique, les sels de lithium, dont le mécanisme d'action est encore mal connu.

Afin d'analyser les modifications de connectivité fonctionnelle cérébrale, nous utiliserons l'IRM fonctionnelle de repos (IRMfr). Cette IRM repose sur l'analyse au sein de différentes régions cérébrales du signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) au cours du temps, lequel dépend de la variation de concentration locale de désoxyhémoglobine. Cette concentration fluctue en fonction de l'activation de la région cérébrale étudiée. Ainsi, l'IRMfr recueille des séries temporelles de ce signal en différents points du cerveau. Il est ensuite possible de corrélérer ces séries temporelles entre différentes régions d'intérêt, pour apprécier la force de leur connectivité.

Certaines études basées sur l'IRMfr dans les troubles bipolaires ont par exemple établi un déficit d'anti-corrélation entre le cortex pré-frontal médial et le cortex pré-frontal dorso-latéral droit, témoignant d'un découplage entre le réseau « par défaut » (Default-Mode Network) et le réseau « tâche-positive ». En d'autres termes, même lorsque les patients exercent une tâche spécifique (exemple : motricité), le réseau DMN censé s'inhiber reste actif. Or, le DMN est

impliqué dans la focalisation sur le monde mental intérieur, les émotions et ruminations.

A également été mise en évidence une hyperconnectivité entre le cortex pré-frontal médial et l'amygdale droite, connectivité corrélée à la durée de la maladie. Cette augmentation de la connectivité entre les régions à l'origine des émotions et celles censées les réguler témoigne de la submersion en permanence des patients par des émotions.

Les études basées sur l'IRMf permettent également de montrer les effets bénéfiques de certaines prises en charge : à titre d'exemple, la psycho-éducation permet de ré-augmenter la connectivité fronto-limbique.

Parallèlement aux études de connectivité fonctionnelle, certaines études se sont intéressées aux modifications de connectivité structurelle, appréciées par IRM de diffusion. Elles ont mis en évidence des anomalies étendues, essentiellement concentrées sur le corps calleux, structure permettant de faire communiquer les deux hémisphères. Ainsi, l'une des parties de ma thèse s'intéressera à l'étude de la connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique. Nous nous aiderons pour cela de la connectivité homotopique en voxel-miroir, ainsi que de certains atlas tels qu'AICHA (Atlas of Intrinsic Connectivity of Homotopic Areas).

Un deuxième pan de la thèse sera centré sur la connectivité de l'amygdale, structure notamment connectée à l'hippocampe et au noyau accumbens. Des études-pilotes, menées sur des modèles murins, ont suggéré que la connectivité amygdale – hippocampe serait impliquée dans l'attribution d'émotions à valence négative ; tandis que la connectivité amygdale – noyau accumbens serait associée à des émotions à valence positive. Nous allons tenter de comparer ces connectivités entre sujets contrôles et patients, et les corrélérer aux scores cliniques de manie et dépression (MADRS et YMRS).

Enfin, la majeure partie de ma thèse sera consacrée à l'application de l'intelligence artificielle sur les données de connectivité fonctionnelle dans les troubles bipolaires, de manière à confirmer le diagnostic à l'échelle individuelle et à redéfinir des classifications plus objectives.

Le diagnostic des troubles bipolaires est en effet difficile, reposant sur des critères cliniques subjectifs. Aucun test ne permet actuellement de confirmer la suspicion clinique du psychiatre. L'IRM effectuée en cas de troubles de santé mentale a jusqu'à présent comme principal objectif l'élimination de diagnostics différentiels, tels que des hématomes, tumeurs etc...

La distinction entre troubles bipolaires et autres entités telles que certains troubles de personnalité, la schizophrénie ou la dépression unipolaire est parfois un vrai défi diagnostique, compte-tenu de l'absence de biomarqueur objectif. La classification entre trouble bipolaire de type 1 et de type 2 ne repose enfin sur aucune base physiopathologique ou génétique.

Nous effectuerons dans un premier temps du machine-learning supervisé afin de classer les patients en fonction de leur diagnostic (troubles bipolaires vs contrôles vs schizophrénie etc) et de poser de manière objective le diagnostic cliniquement suspecté.

Dans un deuxième temps, le machine-learning non supervisé permettra de subdiviser les patients bipolaires en différents groupes en fonction de leurs données de connectivité fonctionnelle. Nous tenterons ainsi d'établir une classification plus objective que celle actuelle, et d'obtenir des groupes cliniques et pronostiques homogènes. Nous pourrions ainsi dans l'avenir proposer des traitements spécifiques personnalisés.

Dans les perspectives liées aux nouvelles techniques d'imagerie, le neurofeedback basé sur l'IRM fonctionnelle de repos aura pour objectif d'apprendre aux patients souffrant de troubles émotionnels de contrôler leurs réactions lors de la confrontation à des images chargées émotionnellement.

Nous pouvons aussi citer l'arrivée d'IRM à haut champ magnétique (IRM 7T) qui devraient permettre d'analyser le signal du lithium et non plus du proton, et ainsi de mieux comprendre le mécanisme d'action des sels de lithium. Certaines études préliminaires sur des IRM 7T, reposant sur l'interaction indispensable entre cliniciens et ingénieurs, sont très encourageantes. Certains marqueurs devraient pouvoir permettre de prédire la réponse au traitement.