Les maladies mentales sont elles des maladies du cerveau

Pr Pierre Thomas

pierre.thomas@chru-lille.fr
Pôle de Psychiatrie, Médecine Légale et Médecine en Milieu Pénitentiaire au CHRU de Lille
Professeur de Psychiatrie à l'Université Droit et Santé de Lille
Equipe PsychiC, Laboratoire SCA-Lab UMR CNRS- Université de Lille

SCALab
SCIENCES COGNITIVES ET SCIENCES AFFECTIVES

cnrs

Université de Lille

FACULTE DE MEDECINE

Centre Hospitalier Régio Universitaire de Lille

CURE PSYCHIATRIE CHRU LILLE

Fédération Régionale Nord - Pas-de-Calais de Recherche en Santé Mentale

GDR 3557 RECHERCHE PSYCHIATRIE

Prévalence des troubles mentaux

- A l'horizon **2020**, **1 personne/ 4** souffrira d'un trouble mental (source OMS)

- **1ère cause d'invalidité** dans le monde

- En **région NPdC**
  - Risque psy ↗
  - Densité médicale ↘

Maladies psychiatriques: Début

50% avant 15 ans ---75% avant 25 ans

- **Schizophrénie**
  1% de la pop.
- **Trouble Bipolaire**
  2 % de la pop.

- **Adolescence** +
  risque de chronicité

- 1er fact. pronostic
  période symptomatique sans traitement

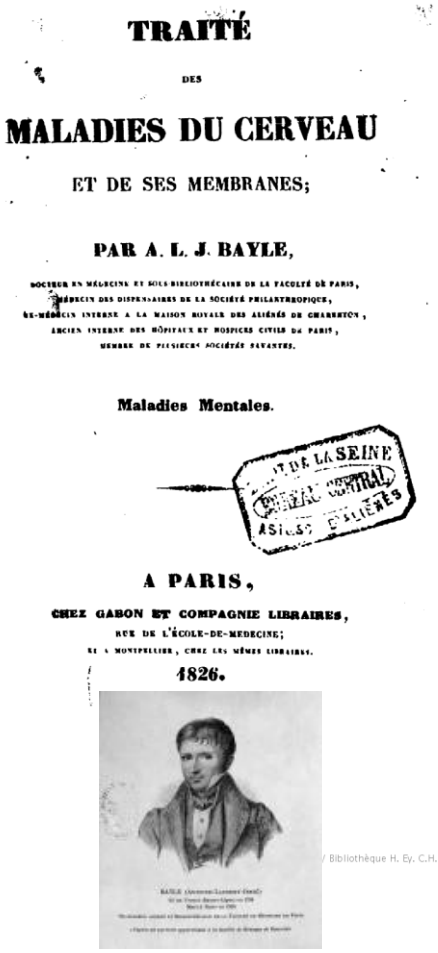
- En **région NPdC**
  1200 nouveaux cas/ an

Il y a 200 ans, la Psychiatrie

Dr. Philippe Pinel à la Salpêtrière, 1795, Tony Robert Fleury

mouvement des aliénistes, Reconnaître le statut de maladie et l'intérêt du malade
Soustraire au cadre pénal et à la maltraitance
donner des chances de guérison
Asiles

Localiser les sites anatomiques /fonctionnels des maladies mentales



TRAITÉ

DES

MALADIES DU CERVEAU

ET DE SES MEMBRANES;

PAR A. L. J. BAYLE,

DOCTEUR EN MÉDECINE ET SOUS-BIBLIOTHÉCAIRE DE LA FACULTÉ DE PARIS,
MÉDECIN DES DISPENSAIRES DE LA SOCIÉTÉ PHILANTHROPIQUE,
EX-MÉDECIN INTERNE A LA MAISON ROYALE DES ALIÉNÉS DE CHARENTON,
ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX ET HOSPICES CIVILS DE PARIS,
MEMBRE DE PLUSIEURS SOCIÉTÉS SAVANTES.

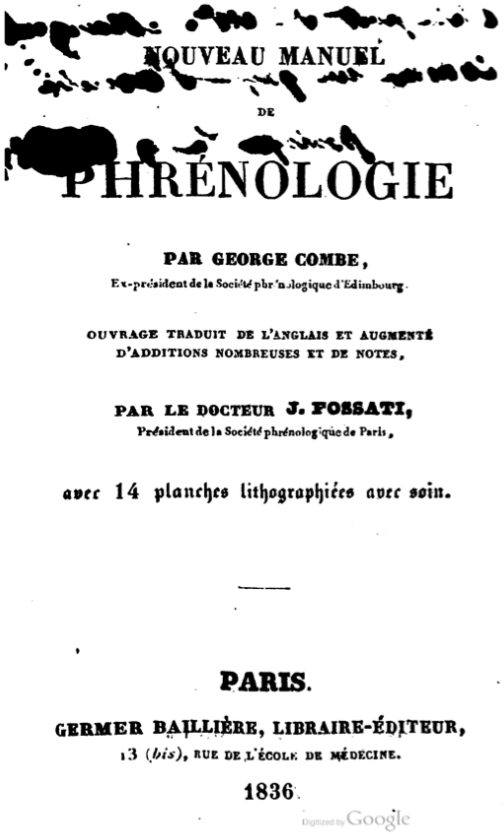
Maladies Mentales.

A PARIS,

CHEZ GABON ET COMPAGNIE LIBRAIRES,
RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE;
ET A MONTPELLIER, CHEZ LES MÊMES LIBRAIRES.

1826.

/ Bibliothèque H. Ey. C.H. de Sainte-Anne



NOUVEAU MANUEL

DE

PHRÉNOLOGIE

PAR GEORGE COMBE,

Ex-président de la Société phrénologique d'Edimbourg.

OUVRAGE TRADUIT DE L'ANGLAIS ET AUGMENTÉ
D'ADDITIONS NOMBREUSES ET DE NOTES,

PAR LE DOCTEUR J. FOSSATI,

Président de la Société phrénologique de Paris,

avec 14 planches lithographiées avec soin.

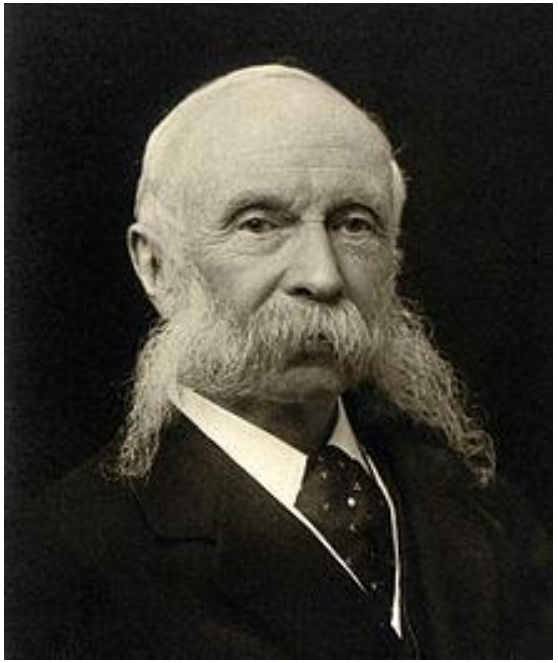
PARIS.

GERMER BAILLIÈRE, LIBRAIRE-ÉDITEUR,
13 (*bis*), RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE.

1836.

Digitized by Google

Prédictions : cerveau et maladies mentales sévères



Dr Crichton-browne

ON THE WEIGHT OF THE BRAIN AND ITS COMPONENT PARTS IN THE INSANE.

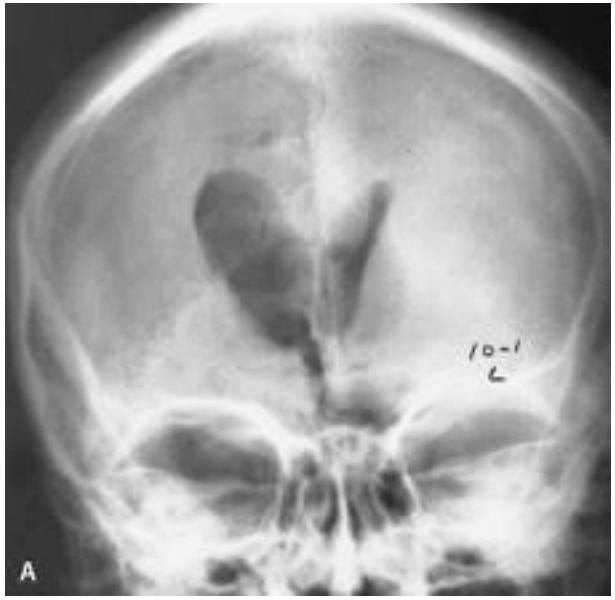
BY J. CRICHTON-BROWNE, M.D., LL.D., F.R.S.E.,

Lord Chancellor's Visitor.

(*Continued from Vol. I., p. 518.*)

WHEN considering the relative weights of the two hemispheres of the brain, it occurred to me that their ordinary relations to each other in this respect might possibly be reversed by disease of long standing. It seemed not improbable that the cortical centres which are last organised, which are the most highly evolved and voluntary, and which are supposed to be located in the left side of the brain, might suffer first in insanity, which consists essentially in reduction from a higher voluntary to a lower automatic sphere. And not only did it seem probable that these centres would be first invaded, but also that they would be most deeply implicated, and so that the anatomical changes which correspond with mental disease would advance more rapidly and further in the left hemisphere, in which voluntary movements have a leading representation than in the right, in which their representation is perhaps subordinate to that of automatic movements. In order to test this supposition, I selected from my 400 cases 32 in which the insanity was unmistakably acute in character, and of recent origin, and in which therefore atrophic changes consequent upon it, might be presumed to be nearly or altogether absent. I speculated that in these cases, in which the cerebral lesion must have consisted in abnormal rather than defective nutrition, I should arrive as nearly as might be at the state of matters; as regards the relative weights

Pneumo-encephalographie avant les traitements AP



Year	Investigator(s)	Enlargement of Cerebral Ventricles	
1927	Jacobi and Winkler	18/19	95%
1933	Moore et al.	25/60	42%
1935	Lemke	50/100	50%
1949	Donovan et al.	16/19	84%
1957	Huber	131/195	67%

PEG & EEG : diagnostic differentiel

Nouvelle génération de techniques permettant d’explorer le cerveau vivant

Imagerie cérébrale : recherche des fondements biologiques des troubles psychiatrique,

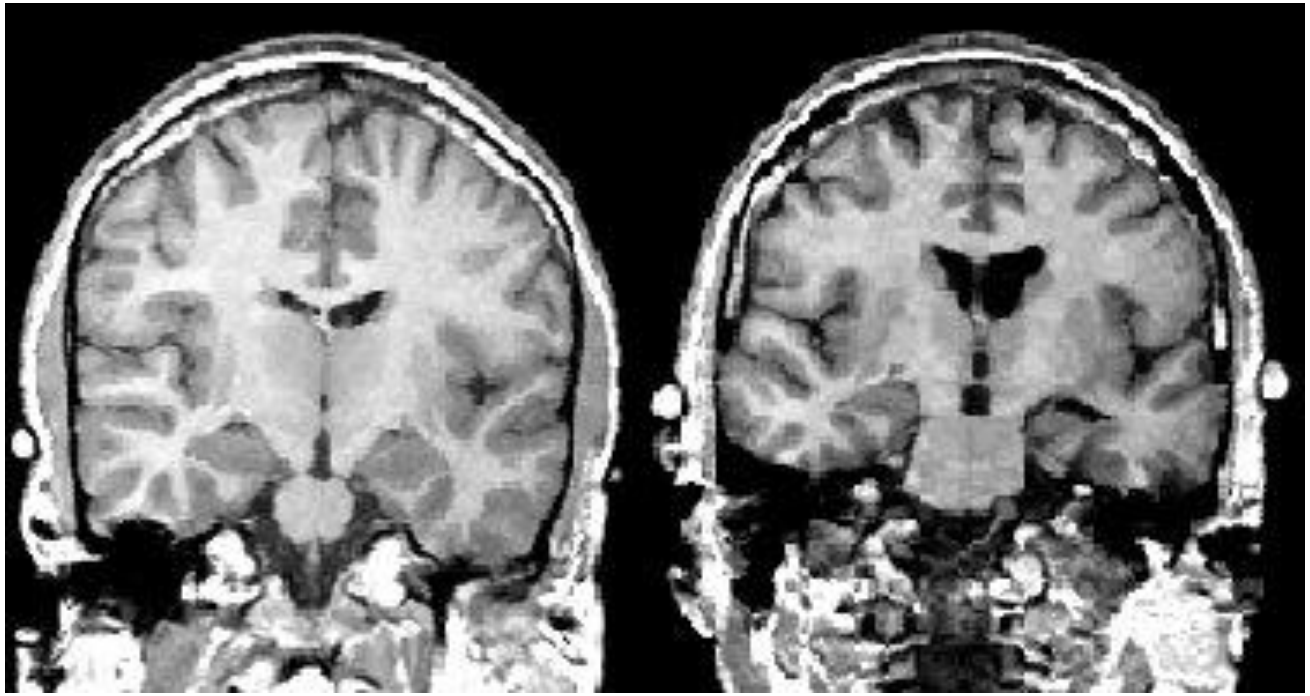
Godfrey Newbold Hounsfield

Schizophrénie:
Anomalies de la structure et du fonctionnement cérébral

CT : volume ventriculaire, atrophie corticale
altérations cognitives

Johnstone et al. The Lancet 1976

MRI:

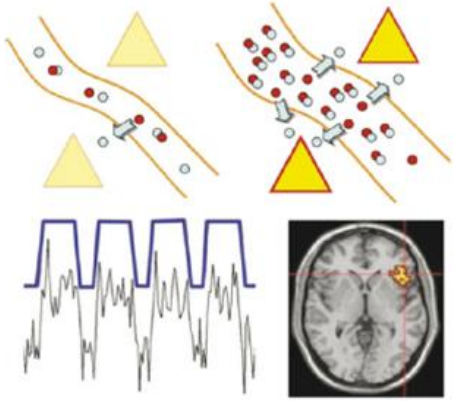


Healthy subject **Schizophrenia patient**

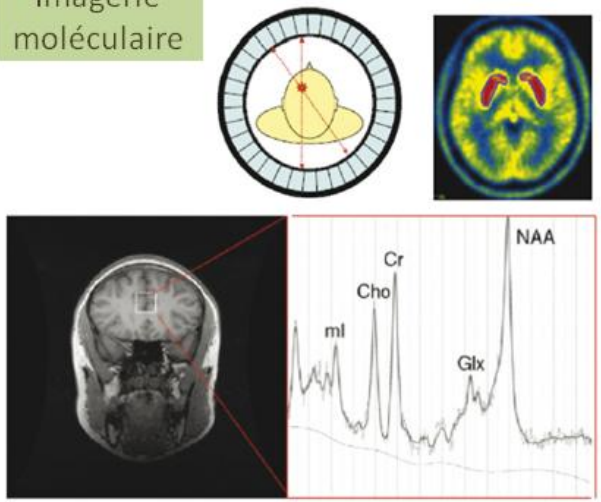
Shenton et al, NEJM 1992

Les techniques d'imagerie cérébrale

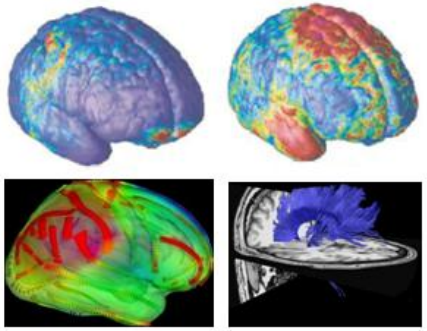
Imagerie hémodynamique



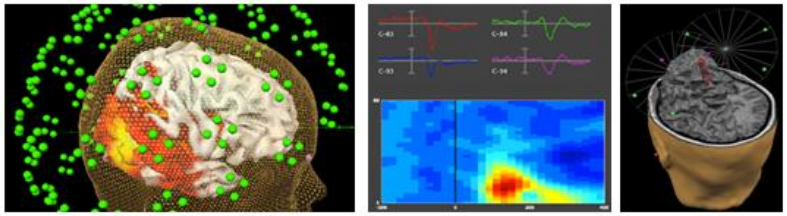
Imagerie moléculaire

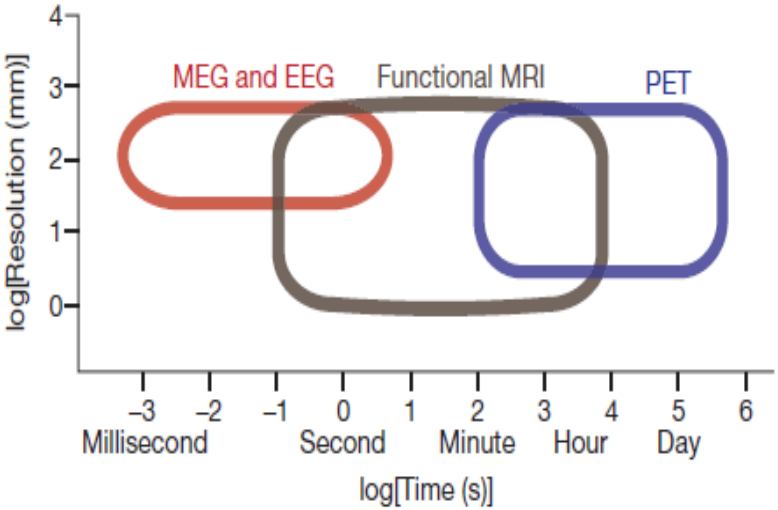


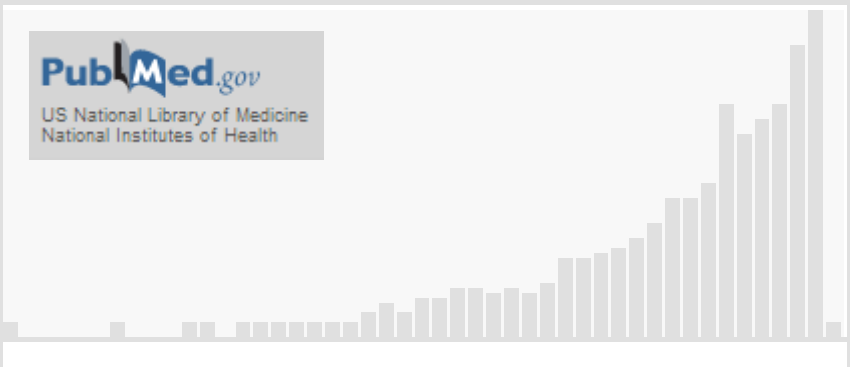
Imagerie structurale



Électrophysiologie




MEG and EEG
Functional MRI
PET
log[Resolution (mm)]
4
3
2
1
0
–3
–2
–1
0
1
2
3
4
5
6
Millisecond
Second
Minute
Hour
Day
log[Time (s)]


PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Cerveau et Maladies mentales

argument :

- Les maladies mentales ne sont pas <u>seulement</u> les conséquences des événements de vie

- Les influences de l'environnement et de la génétique peuvent se manifester par des modifications du cerveau

- Conciliation entre les approches psychologiques et biologiques des troubles mentaux

Schizophrenie

Début chez le sujet jeune

- Délire hallucinations
- Interactions sociales,
- Émotions/cognitions

1 seul épisode aigu (15-20%).

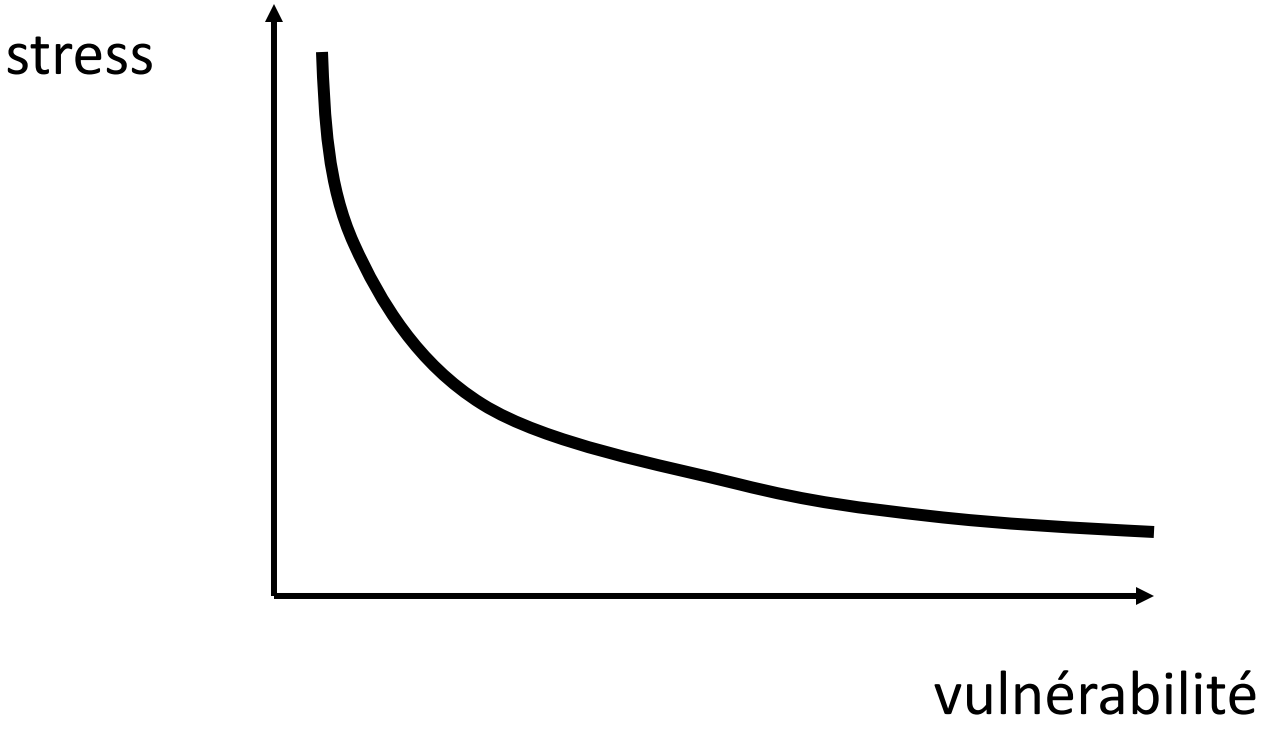
Maladie Chronique avec épisodes et rémission partielle ou complète

stigma,

impact personnel familial et social

Vulnérabilité et Schizophrénie
Emergence de la maladie

Interactions stress-vulnerabilité

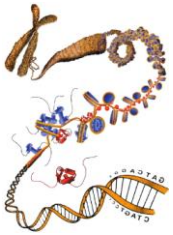


Zubin J & Spring B 1977

Trouble bio-psycho-social

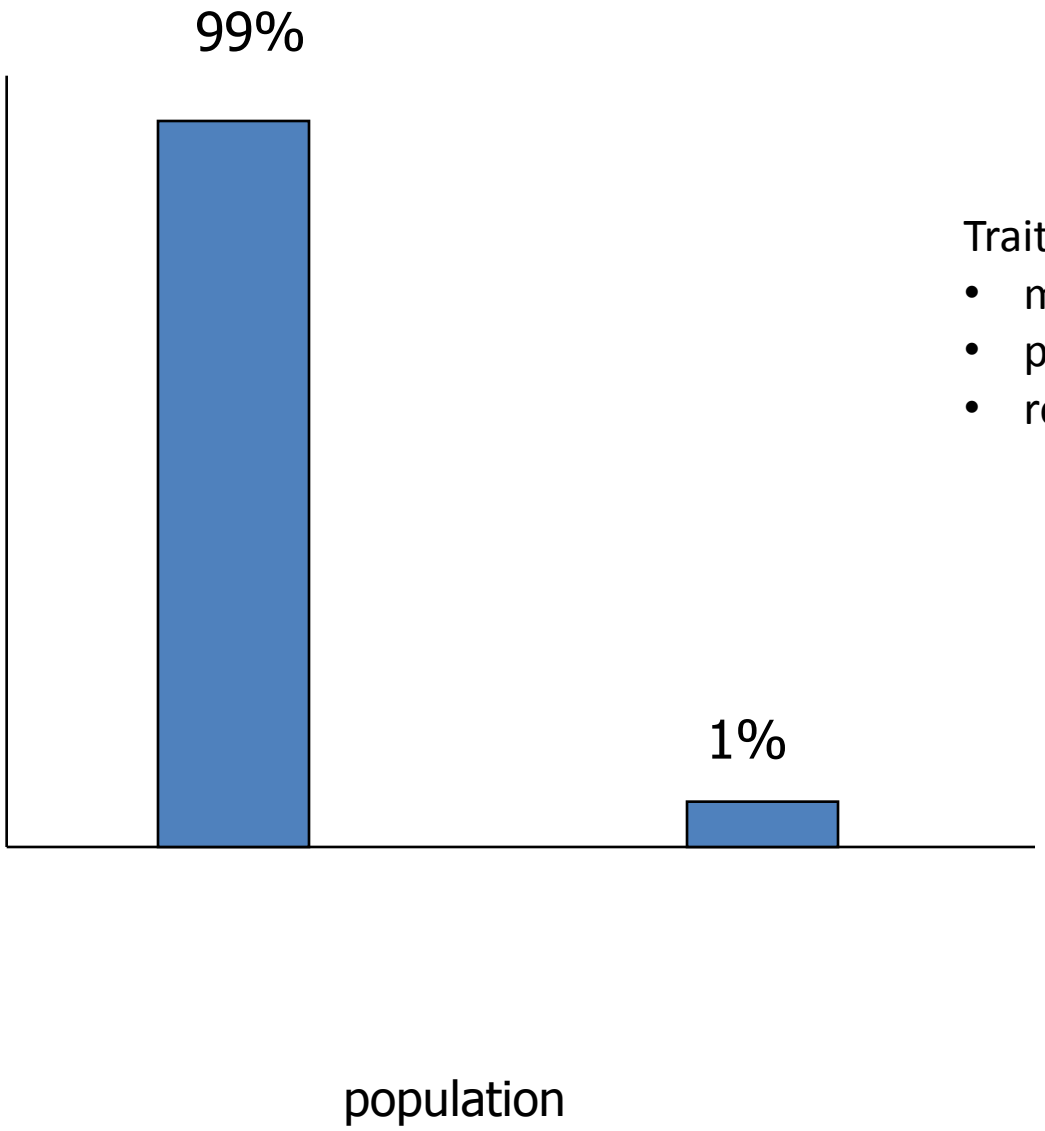
Environnement

Maturation du cerveau



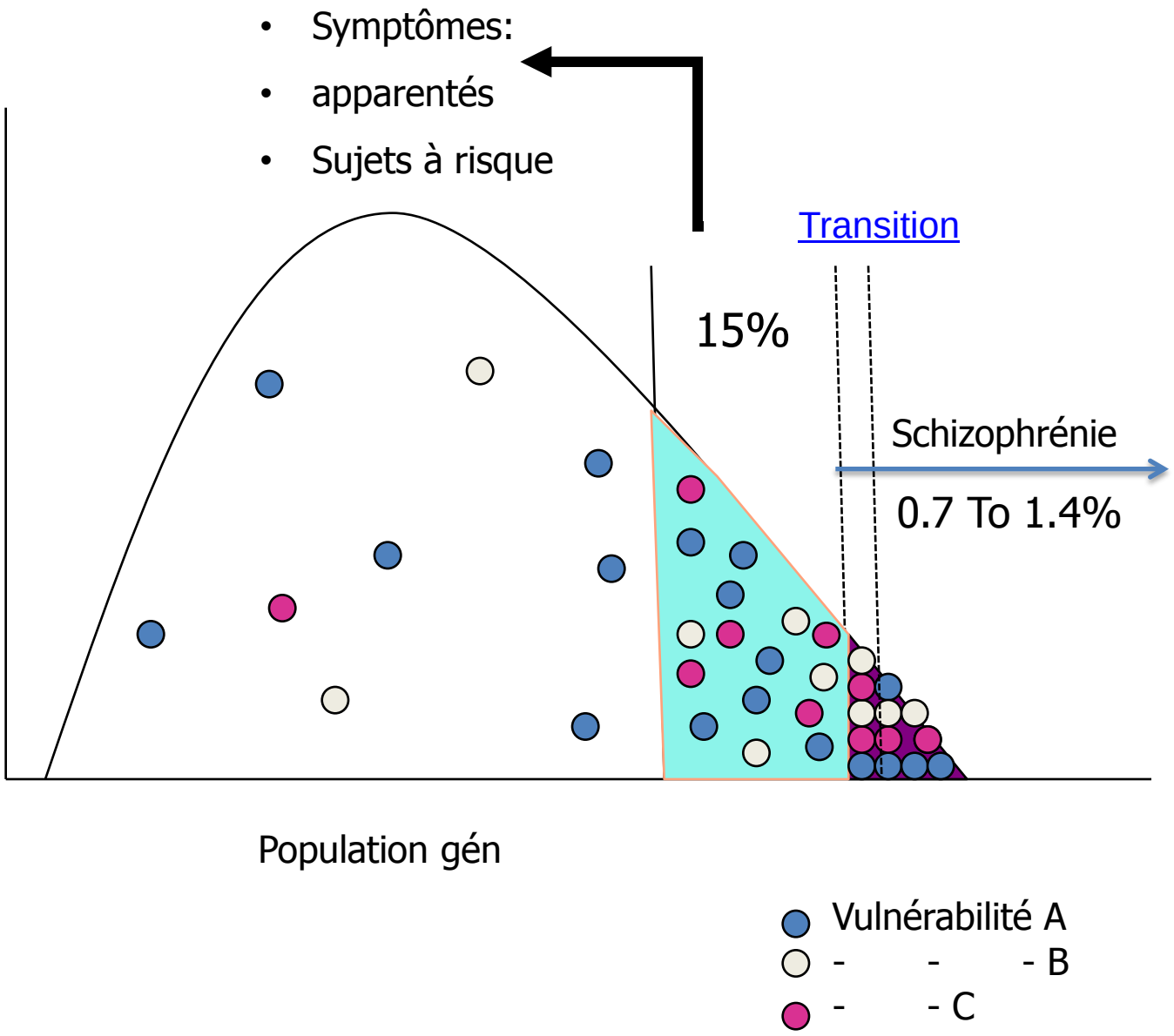
Developpement de la personnalité

Les Maladies Psychiatriques

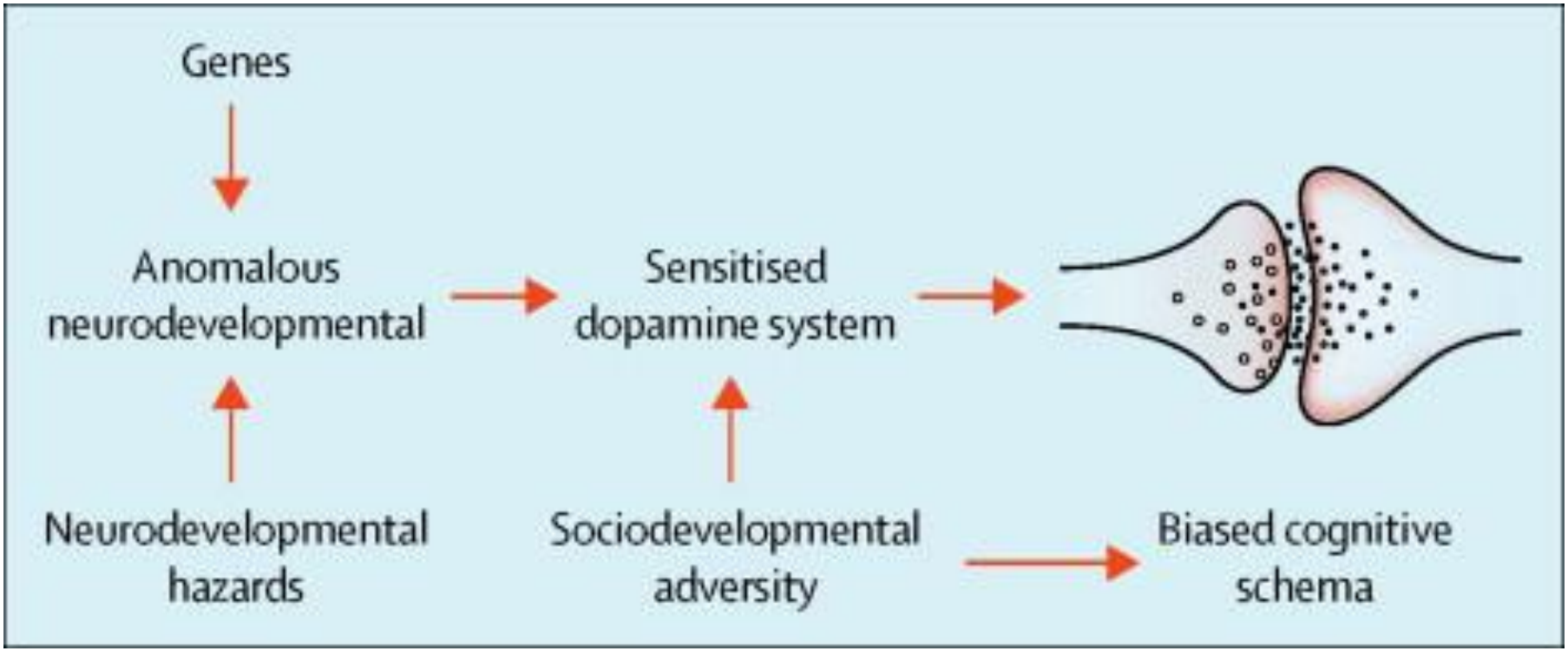


Traitements:

- moral
- physique
- remedes


• Symptômes:
• apparentés
• Sujets à risque
Transition
15%
Schizophrénie
0.7 To 1.4%
Population gén
Vulnérabilité A
- - - B
- - C

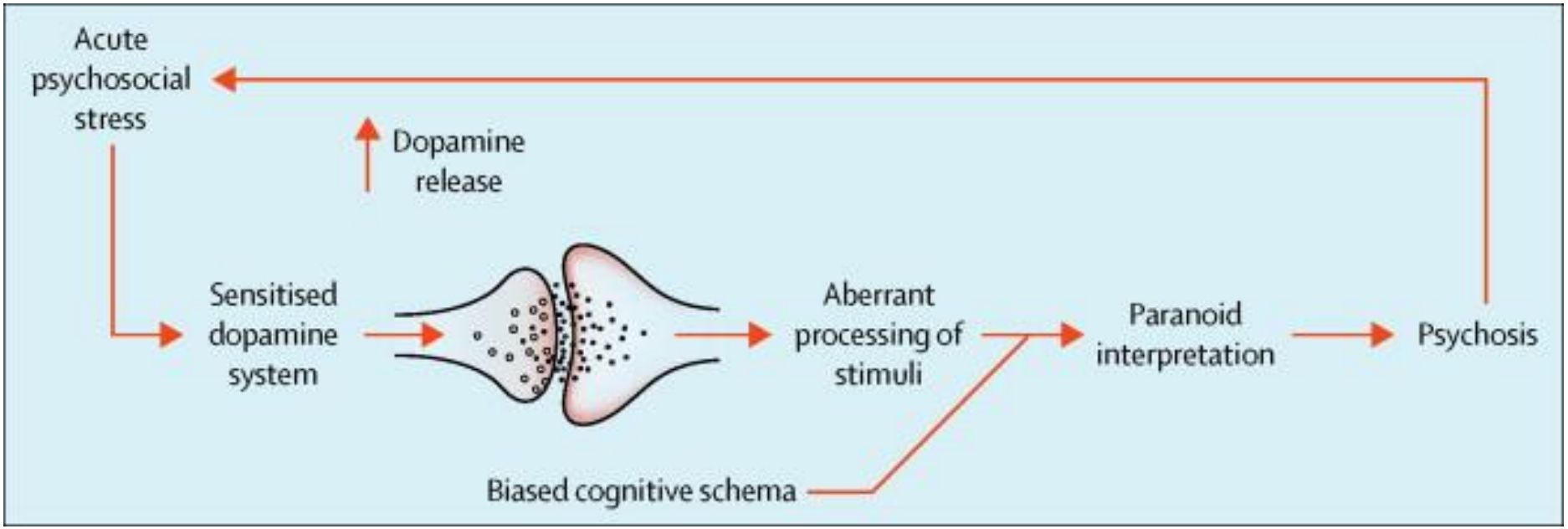
Système dopaminergique, biais cognitifs et Psychose



Howes OD & Murray RM, The Lancet, 2014

Début de la psychose ;

interactions stress, dysrégulation dopaminergique et biais cognitif (croyances)



Howes OD & Murray RM, The Lancet, 2014

Quels besoins en Psychiatrie

- Diagnostic: basé exclusivement sur la clinique

- Prévention
  - Transition vulnérabilité vers la maladie
- Traitement
  - Symptômes causés par différents processus biologiques Traitement unique inapproprié.

- modèles éthio-pathogéniques et biomarqueurs

Volume des structures cérébrales

ELV, CA,

gyrus temporal sup.

internal regions

Amygdalo-Hip C

CPF.

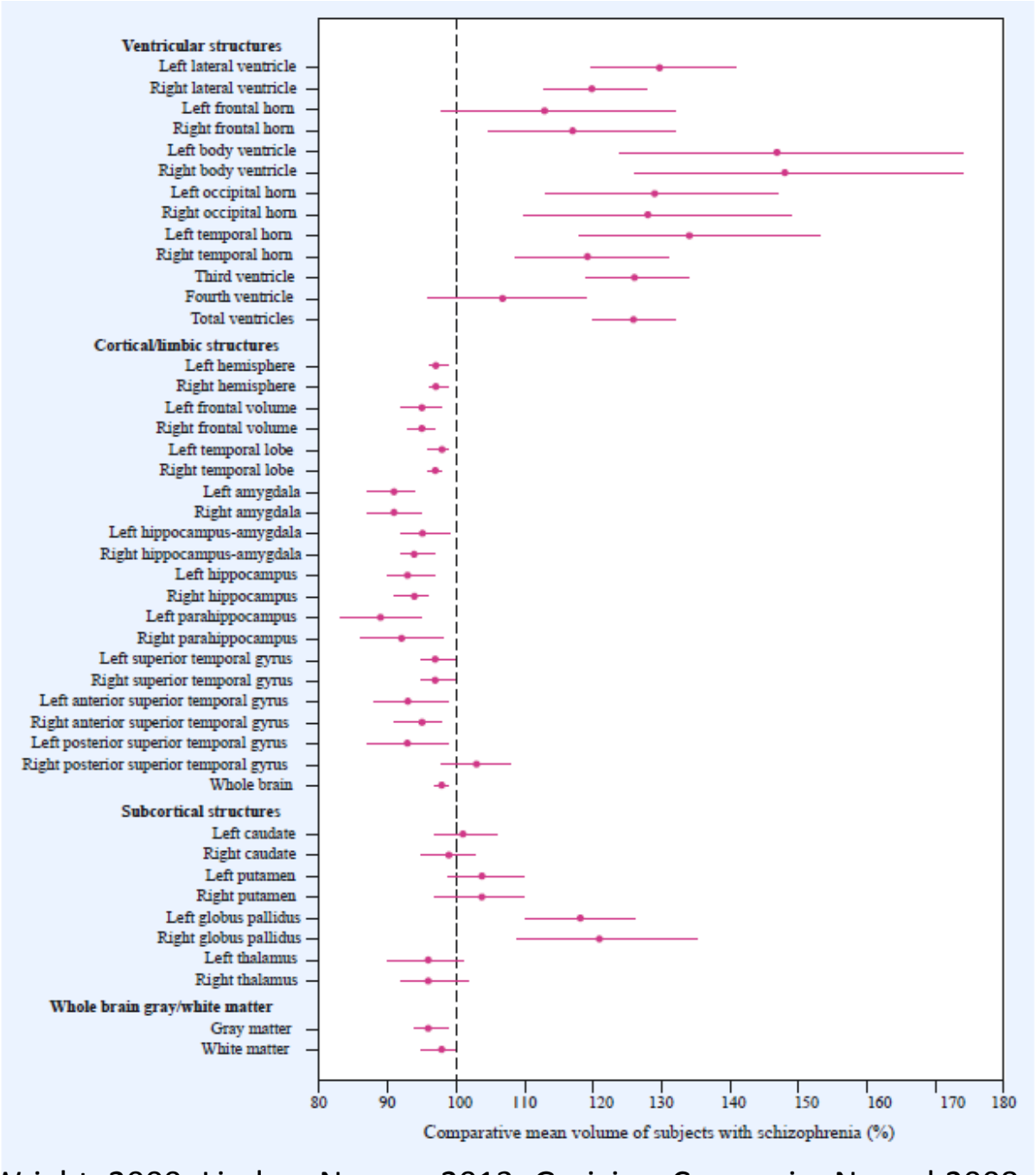
Overlap / controles

Affective / psychosis

Patients / apparentés

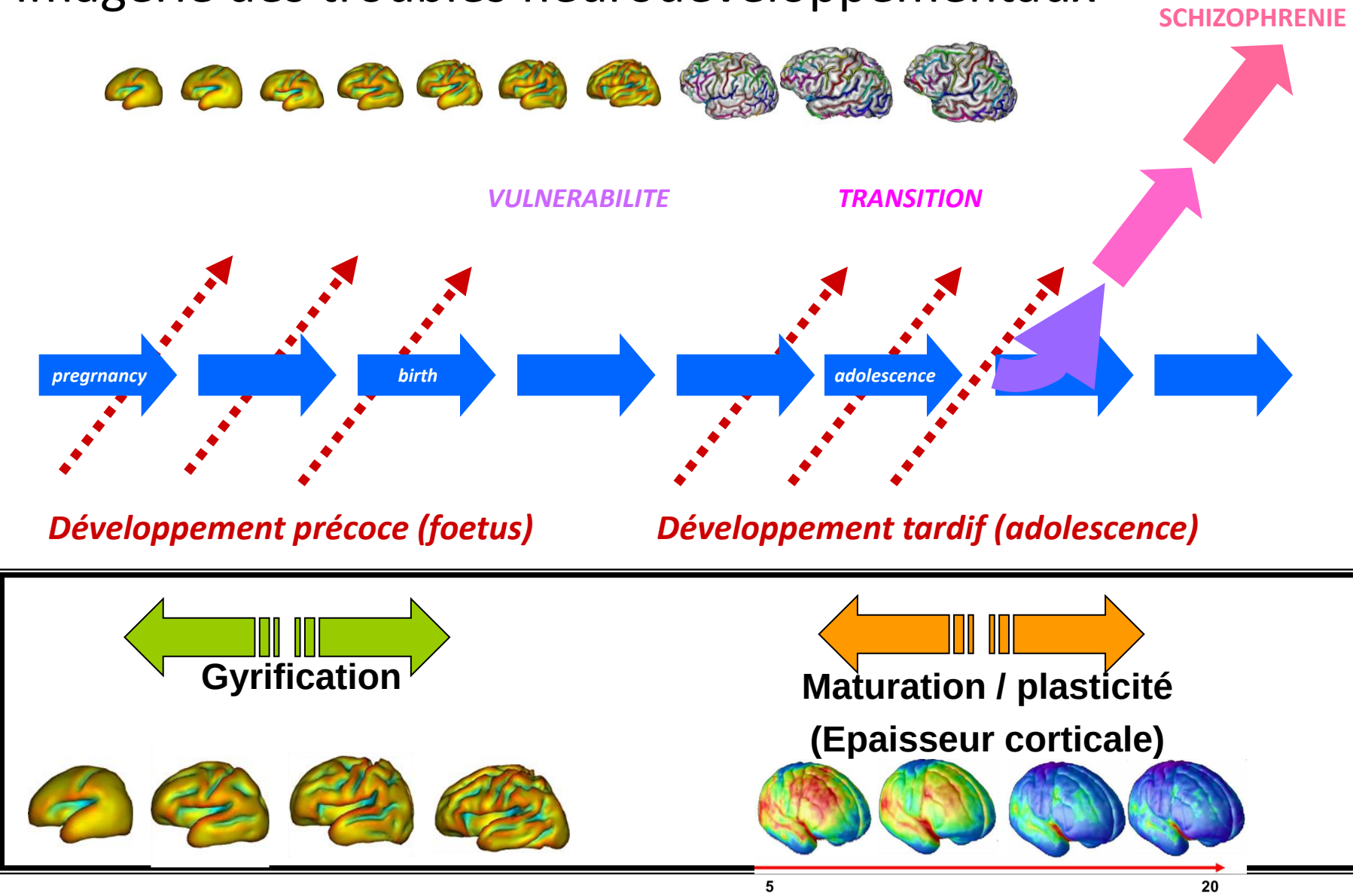
Vulnérabilité plutôt que maladie

Trop imprécis pour le diagnostic

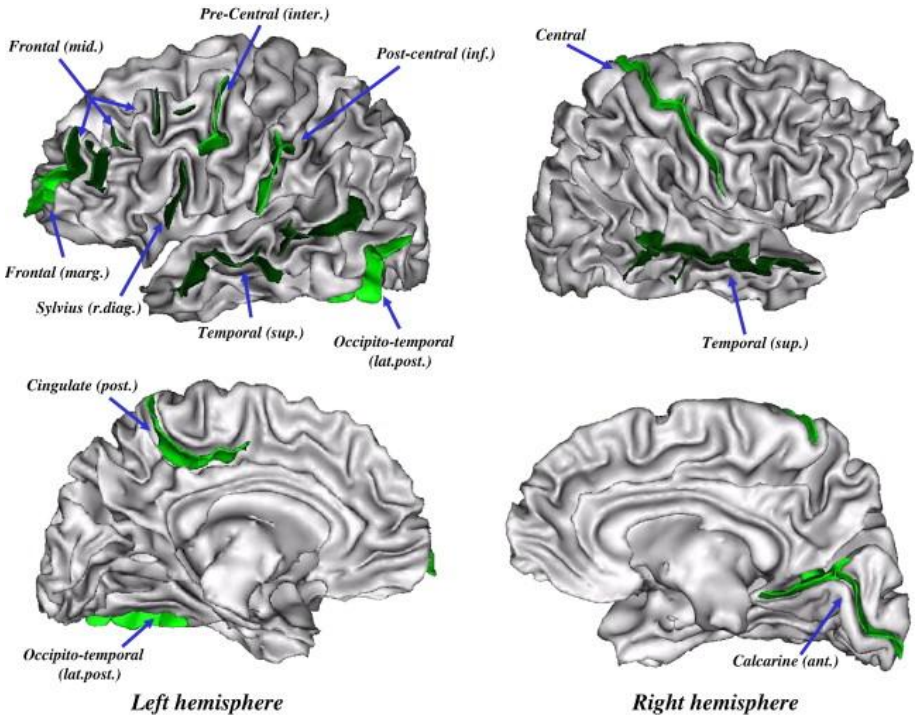


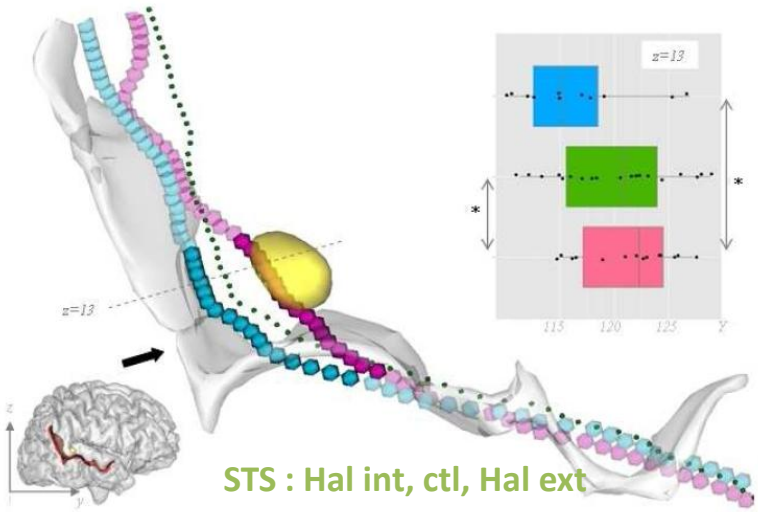
Wright, 2000; Linden, Neuron 2013; Greicius, Curr. opin. Neurol.2008

Imagerie des troubles neurodéveloppementaux



Mangin, Jouvent, Cachia. Current Opinion Neurology 2009
Dubois, Cerebral Cortex2008, Gogtay, Brain and Cognition 2010





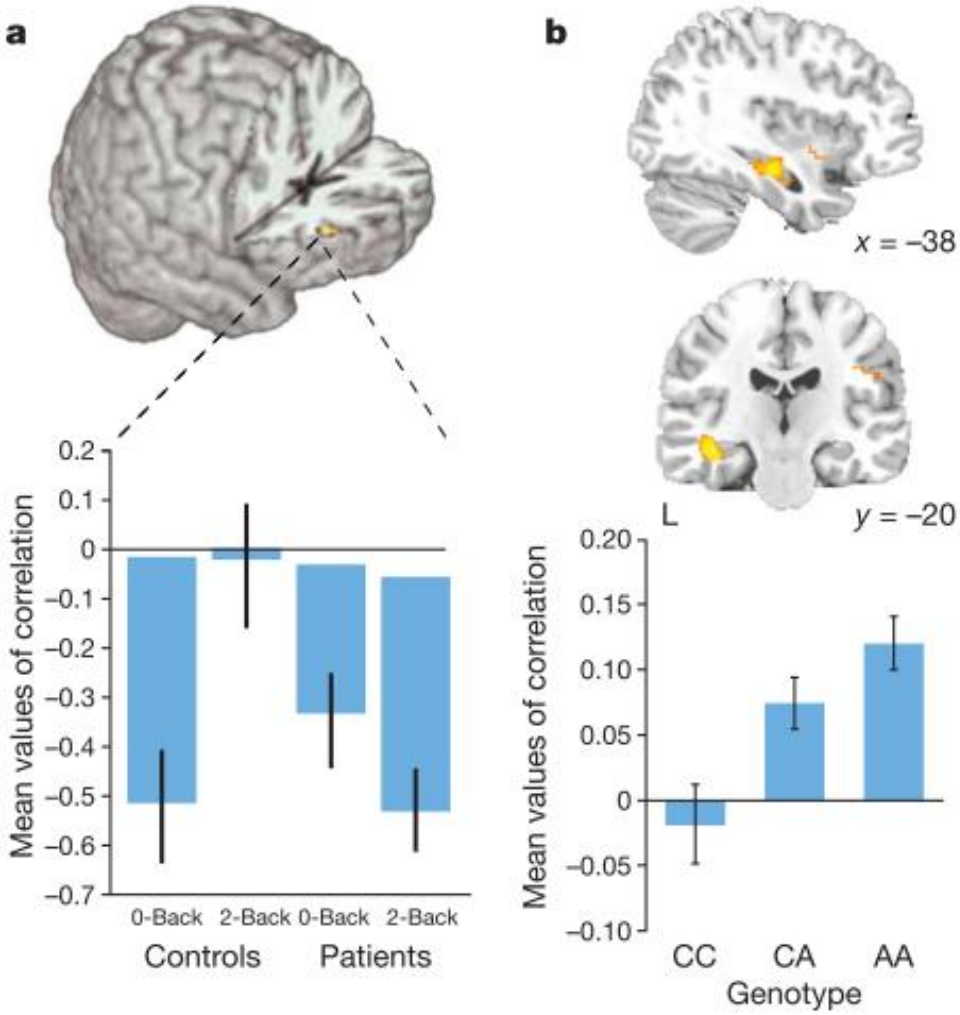
STS : Hal int, ctl, Hal ext

Plaze et al, *Schizophr Bull*, 2012

Cachia et al, *NeuroImage* 2008

- Perte de substance grise ; régions de perception et de production du langage
  α sévérité des hallucinations acoustico-verbales
- Déformation de sillons chez les patients hallucinateurs chroniques

La vulnérabilité génétique



CONNECTIVITÉ FRONTO-LIMBIQUE ET PERFORMANCES COGNITIVES

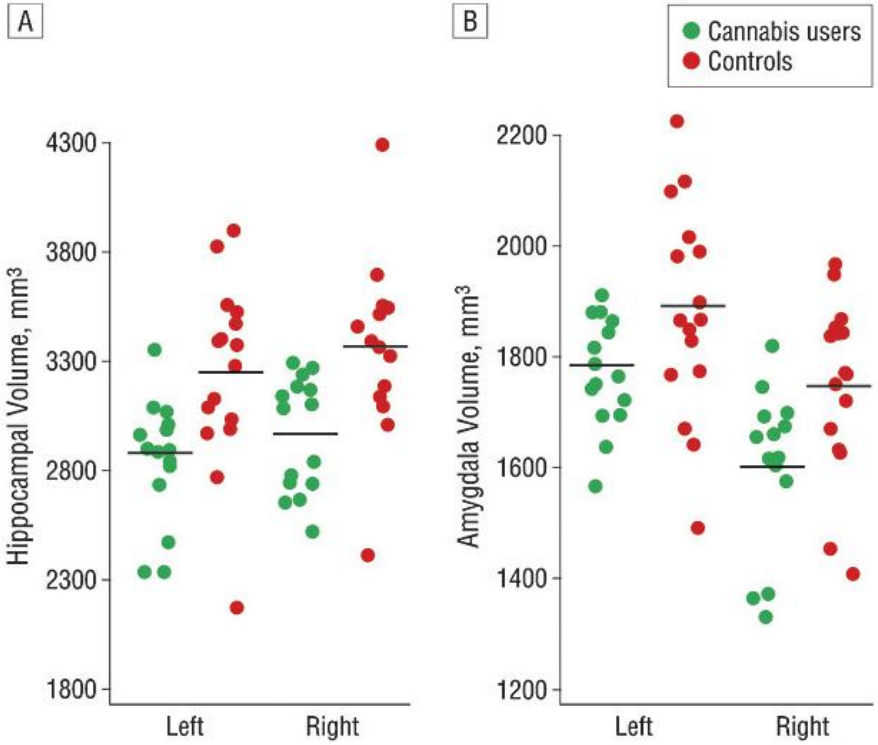
excès de couplage fonctionnel cortex préfrontal et hippocampe sujets avec symptômes psychotiques vs témoins, tâche de mémoire de travail (2-back vs 0-back) en TEP)

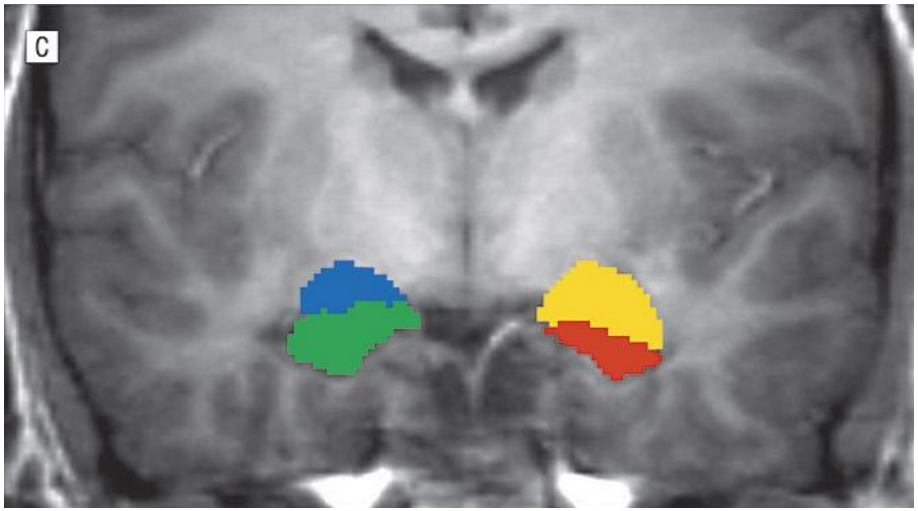
porteurs de l'allèle AA du polymorphisme ZNF804A vs allèles CA et CC (polymorphsime associé à un risque génétique de psychose dans les GWAS). même tâche réalisée en IRMf,

In **Meyer-Lindenberg, *Nature* 2010**

Les facteurs environnementaux

CONSOMMATION DE CANNABIS ET COMPLEXE AMYGDALO-HIPPOCAMPIQUE



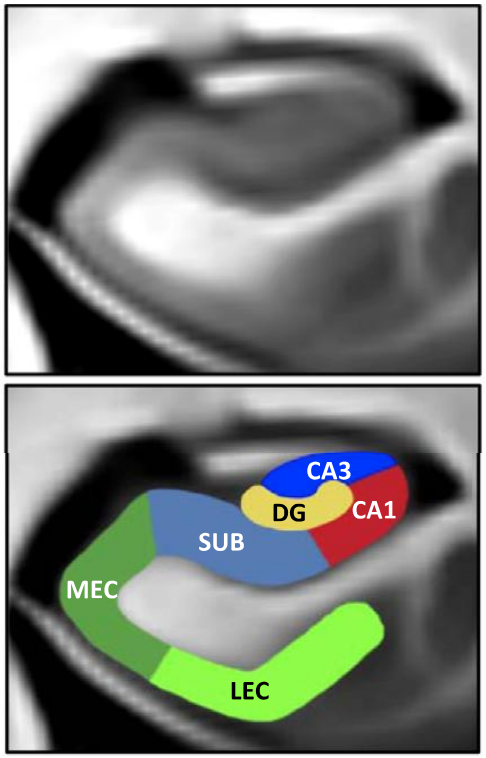


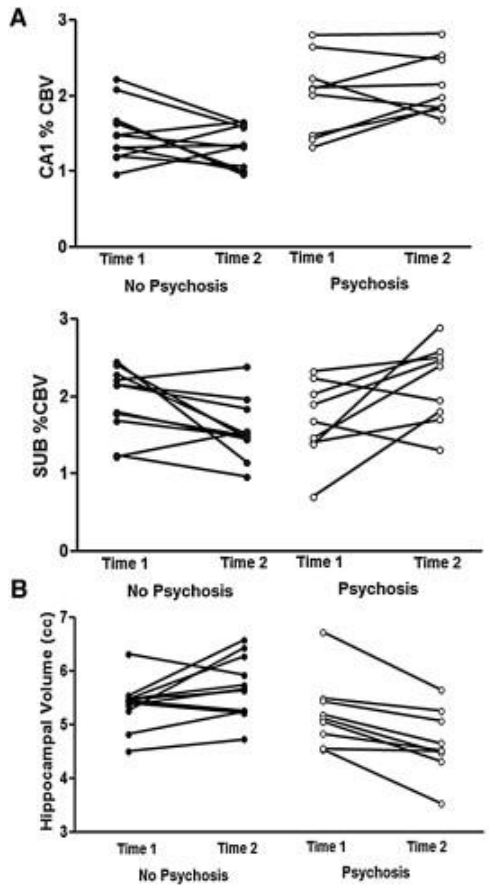
Yücel et al., *Arch Gen Psychiatry* 2008

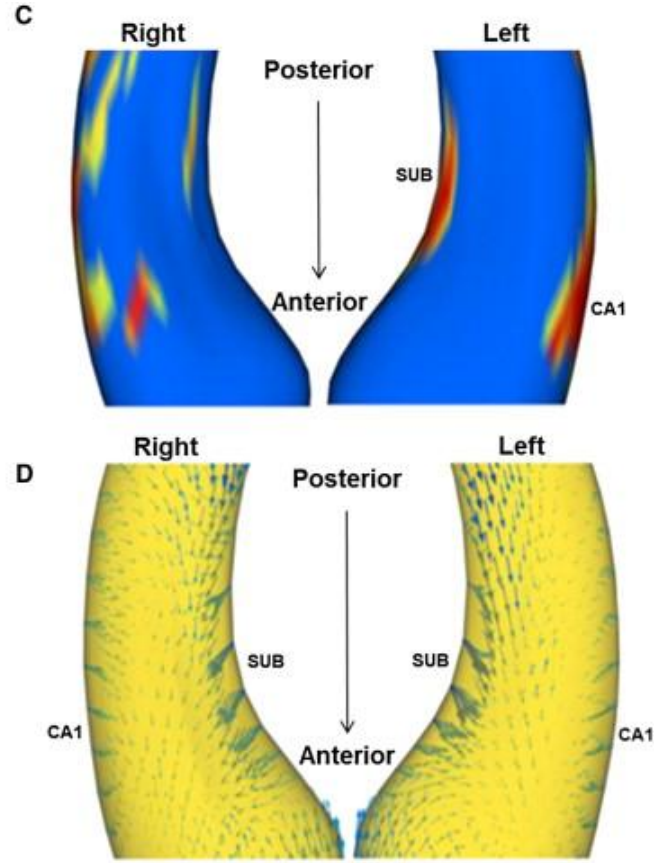
Prodromal Schizophrenia → CA1 Hypermetabolism → Atrophy → Psychosis Stage

↑Extracellular glutamate - - - -> ↓Inter-neurons

Human fMRI







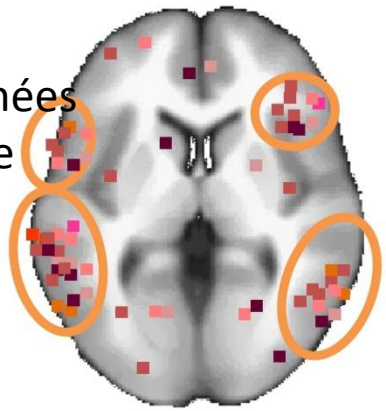
Khan et al. (2014). Nat. Neurosci.

Schobel et al Neuron, 2013

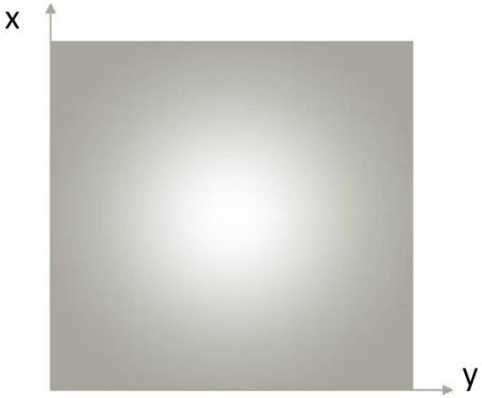
Les méta-analyses de coordonnées normalisées

a.

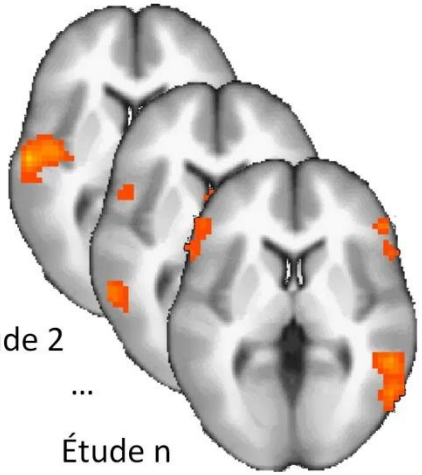
Recueil des coordonnées x/y/z, dans un espace normalisé (Talairach)



b. Pondération par le nombre de sujets inclus



c.



Obtention de cartes pondérées par étude

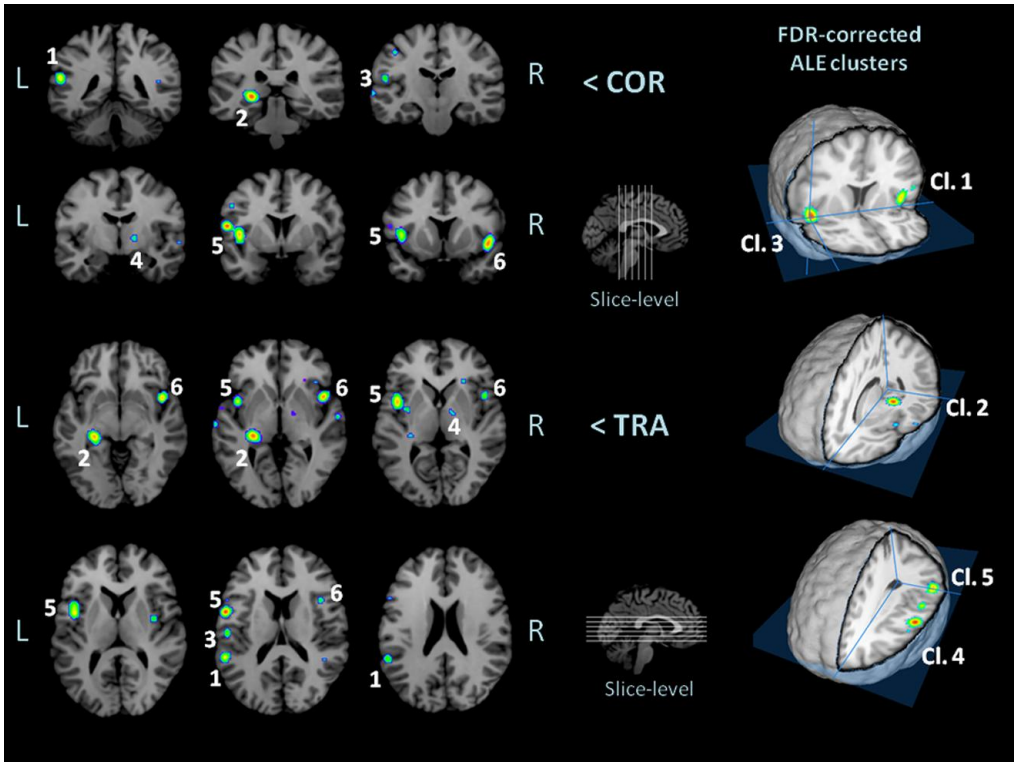
d.

Analyse de groupe seuillée (p corrigé)

e.g. Eickhoff et al., *NeuroImage* 2012

functional brain imaging

Cartographie des hallucinations



Regions impliquées dans la production et la perception du langage (Broca, Wernike) hippocampe gauche

Jardri et al AJP 2011

functional brain imaging

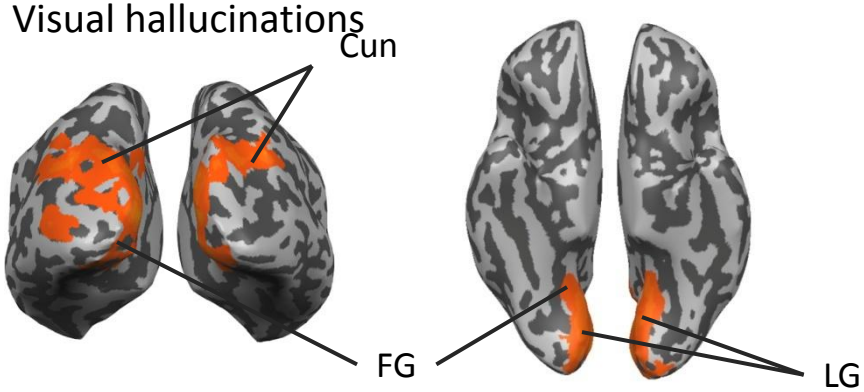
Premier épisode

drug naive adolescents

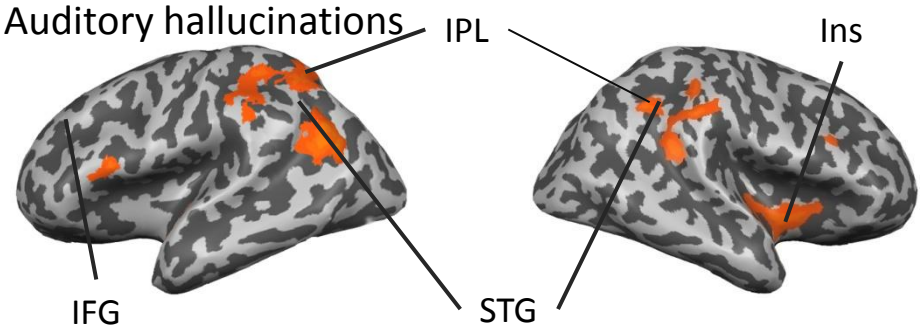
ICA

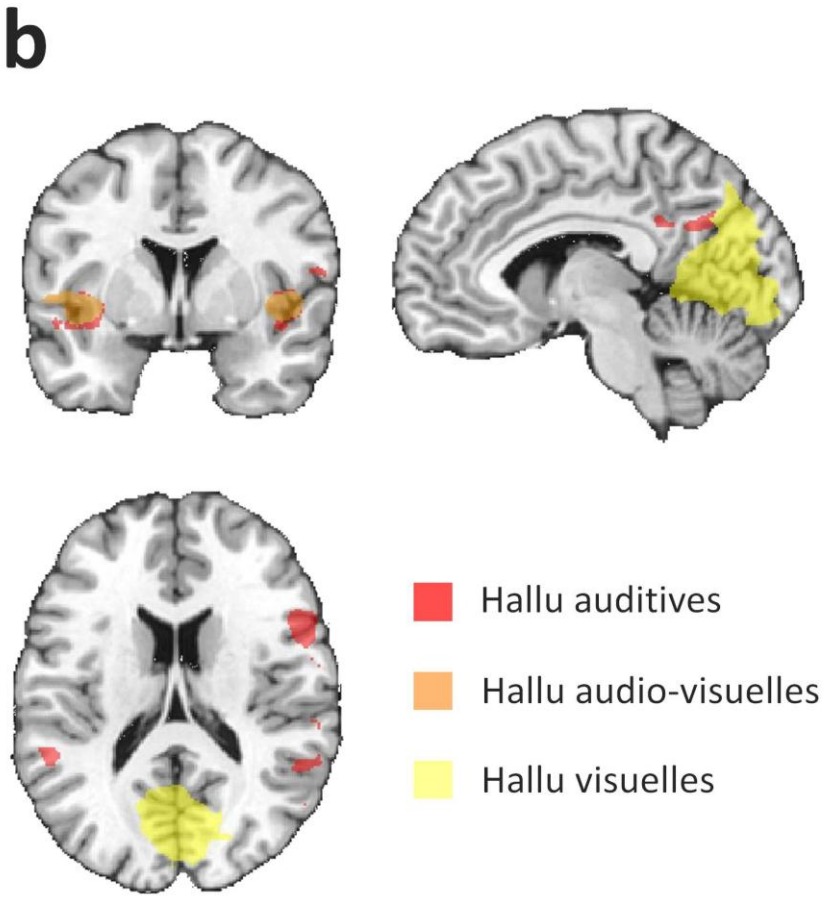
sensori-associative regions

Visual hallucinations



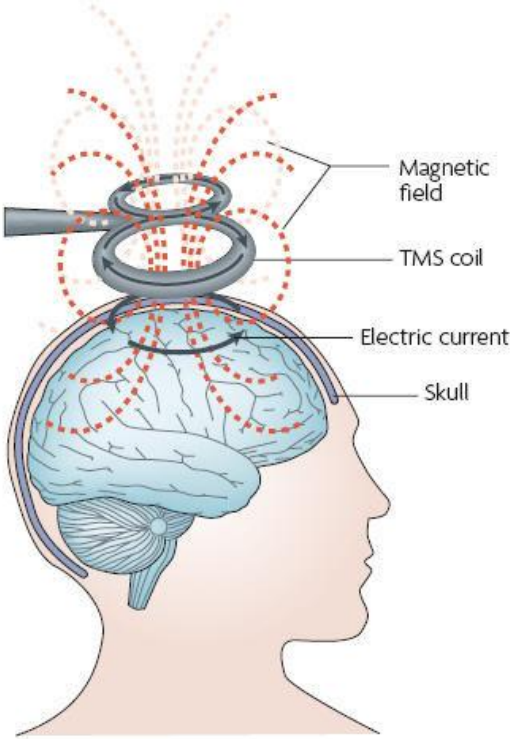
Auditory hallucinations

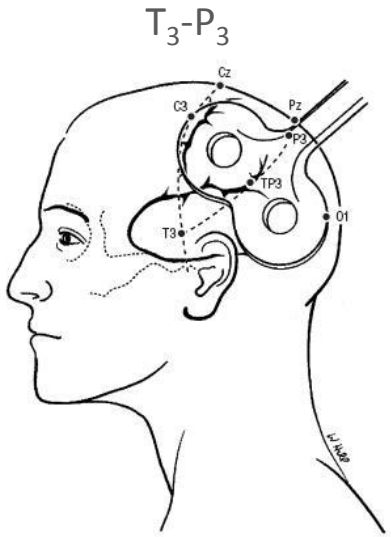


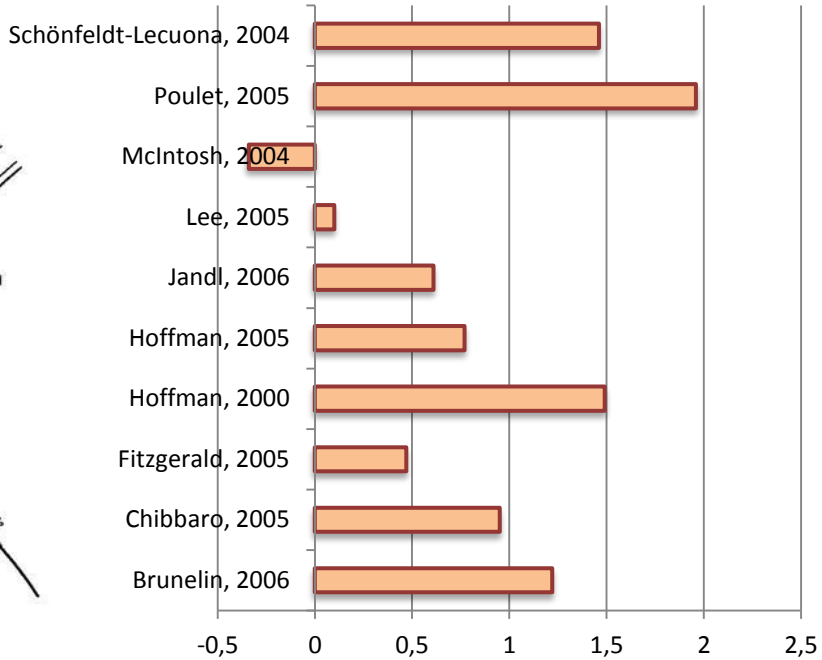


Jardri et al, *Cerebral cortex 2013*

rTMS dans le Traitement des Hallucinations



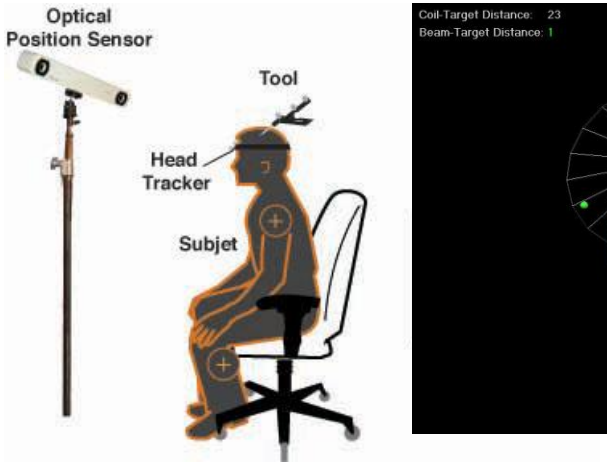


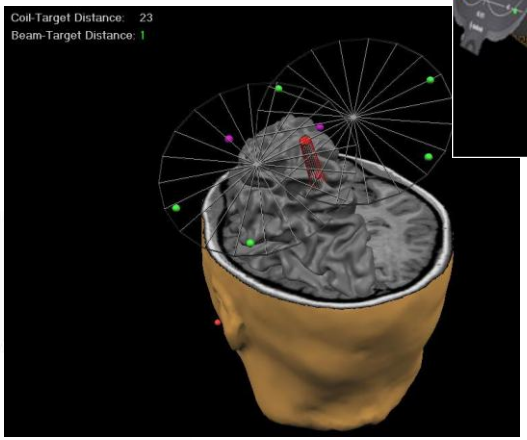


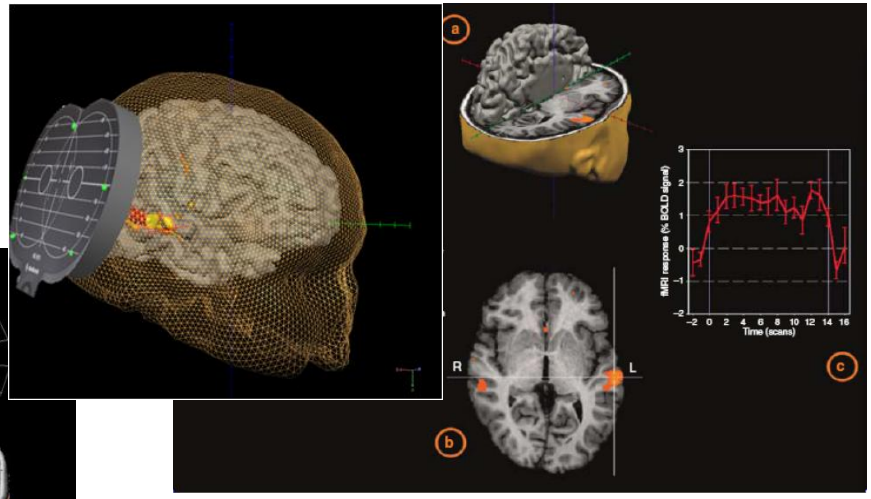
Hoffman et al, *Arch Gen Psychiatry* 2003 **Aleman et al, *J Clin Psychiatry* 2007**

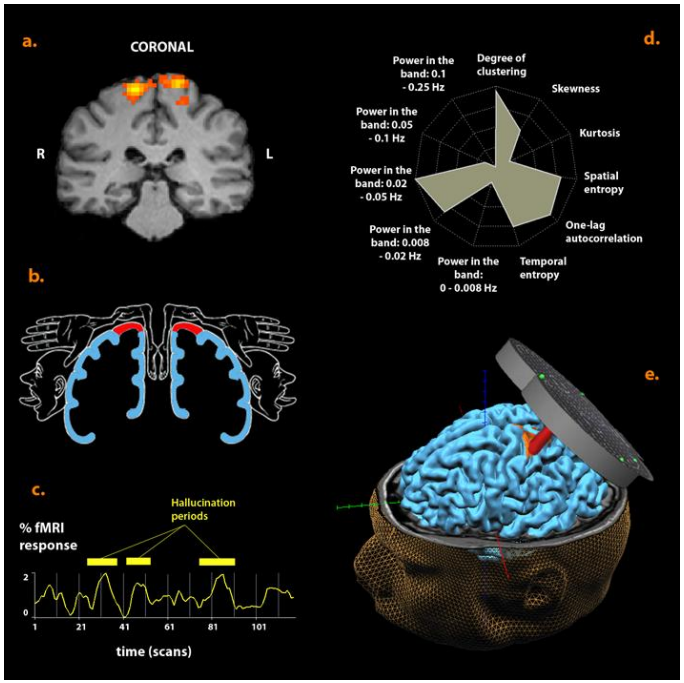
- Modèle 'fonctionnel' de l'hallucination?
- Site T_3-P_3 : effet sur la fréquence des hallucinations (> 25% score AHRS)
- Méta-analyse: 10 études, 212 patients, d= 0.88 ($|z|=4{,}8$; $p<10^{-4}$)

fMRI guided rTMS



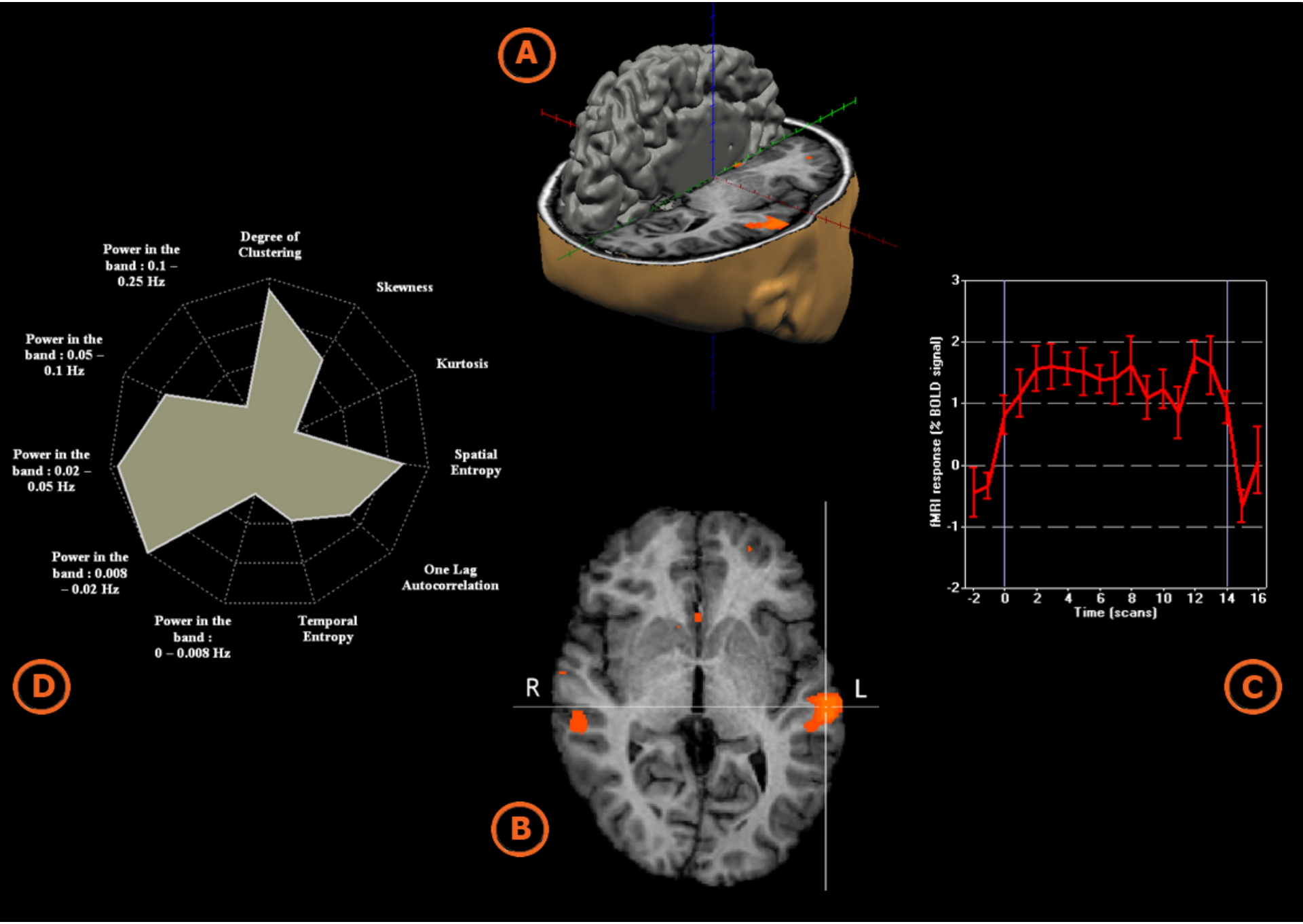






- Guidage par les données de l'imagerie de la rTMS sur des cibles fonctionnelles propres à chaque patient, quelque soit leur âge ou la modalité d'expression de leur symptôme
- Resultat > rTMS standard
-

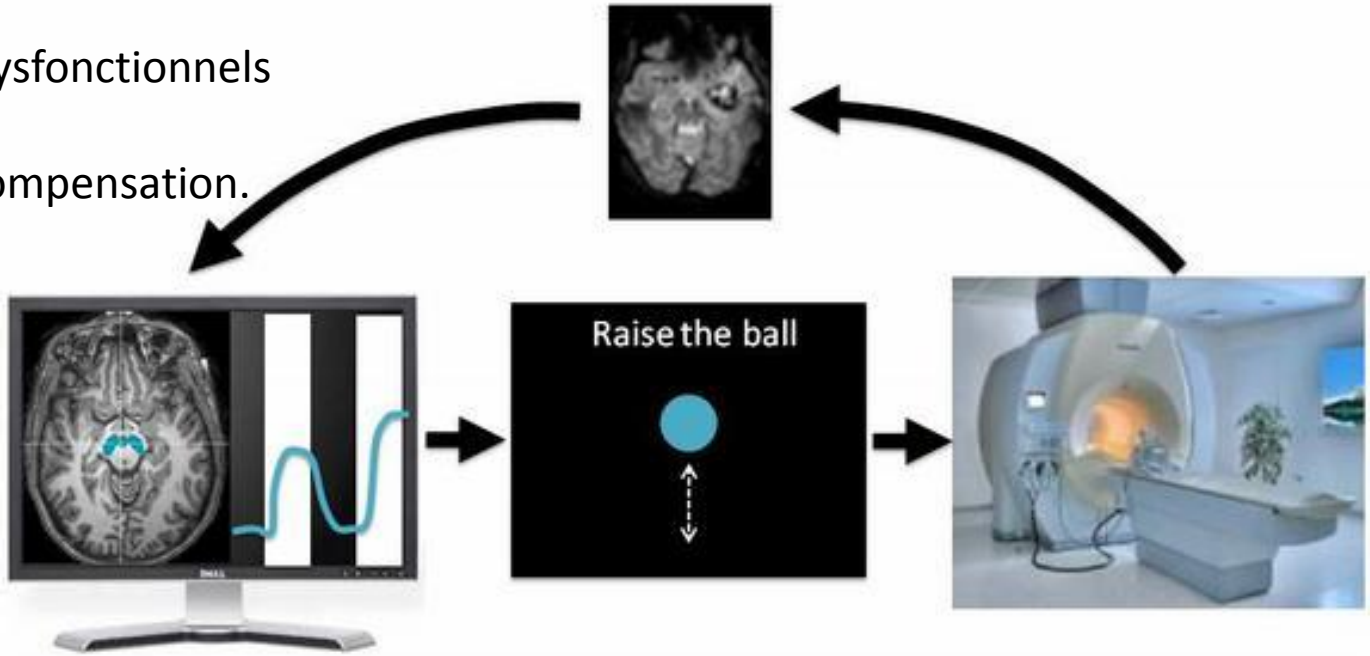
Jardri et al, Am J Psychiatry 2008, Mol Psychiatry 2007


A
B
C
D
R
L
Degree of Clustering
Skewness
Kurtosis
Spatial Entropy
One Lag Autocorrelation
Temporal Entropy
Power in the band : 0 – 0.008 Hz
Power in the band : 0.008 – 0.02 Hz
Power in the band : 0.02 – 0.05 Hz
Power in the band : 0.05 – 0.1 Hz
Power in the band : 0.1 – 0.25 Hz
fMRI response (% BOLD signal)
Time (scans)
3
2
1
0
-1
-2
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
16

fMRI-neurofeedback,

Feedback en temps réel des données de fMRI

Regulation de réseaux dysfonctionnels
ou
Activation de voies de compensation.

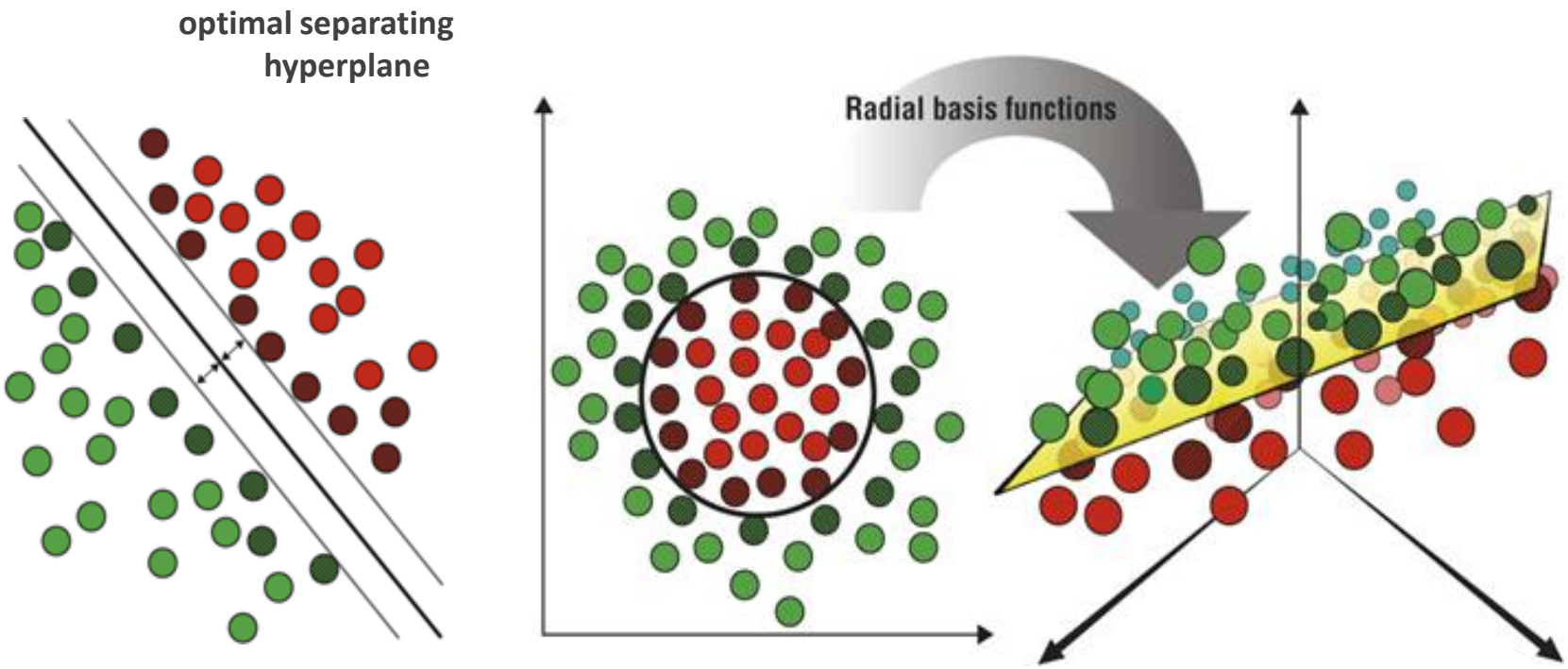


patients apprennent à réguler l'activité de reseaux cérébraux spécifiques afin d'influencer l'activité cérébrale de façon non invasive

chronic pain in patients with fibromyalgia (anterior cingulate cortex)
patients with Parkinson's disease (supplementary motor area)

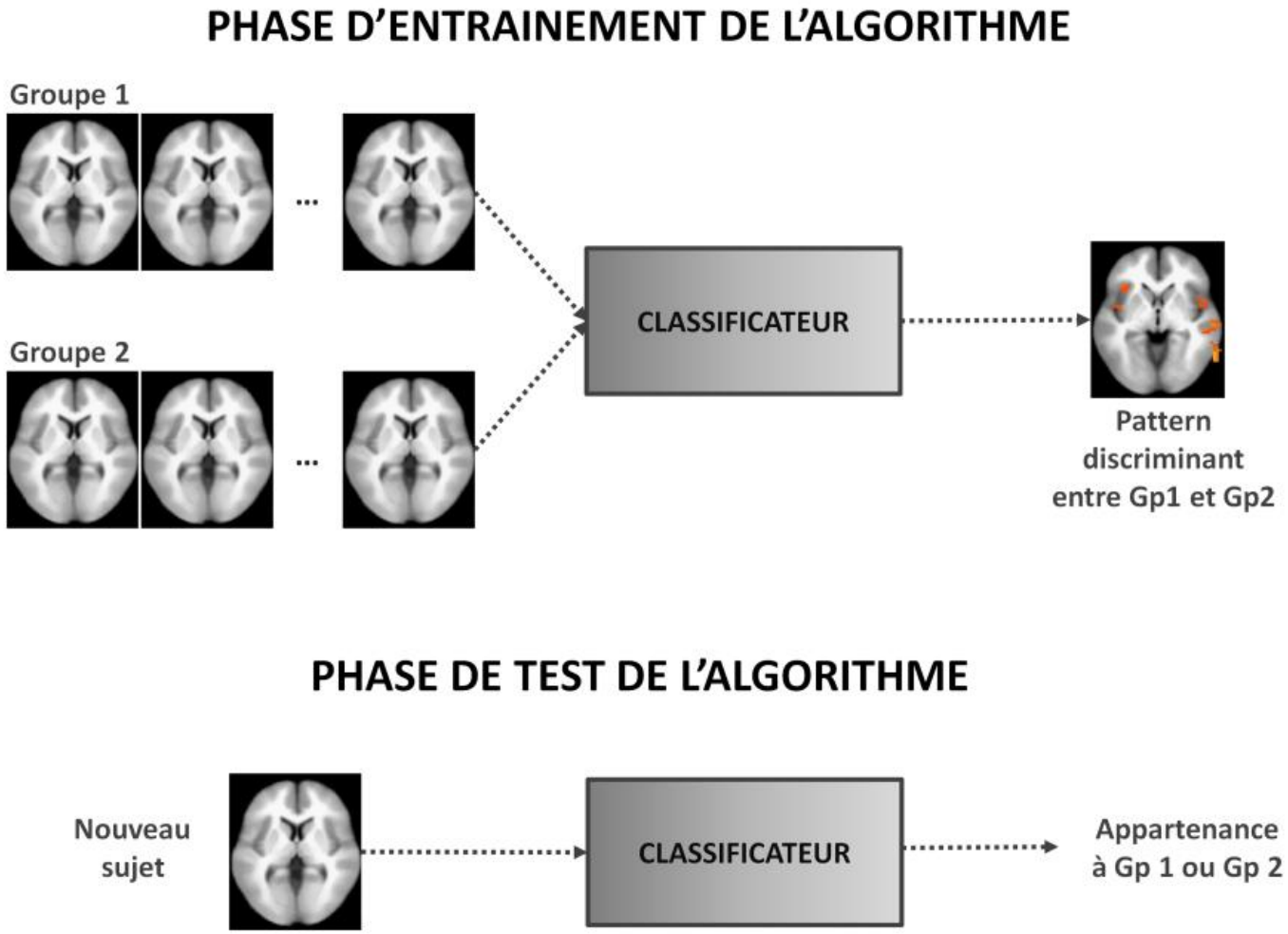
deCharms, 2008; Johnston et al., 2010; Weiskopf et al., 2003 Subramanian et al., 2011).

Le principe des classificateurs linéaires en IRM



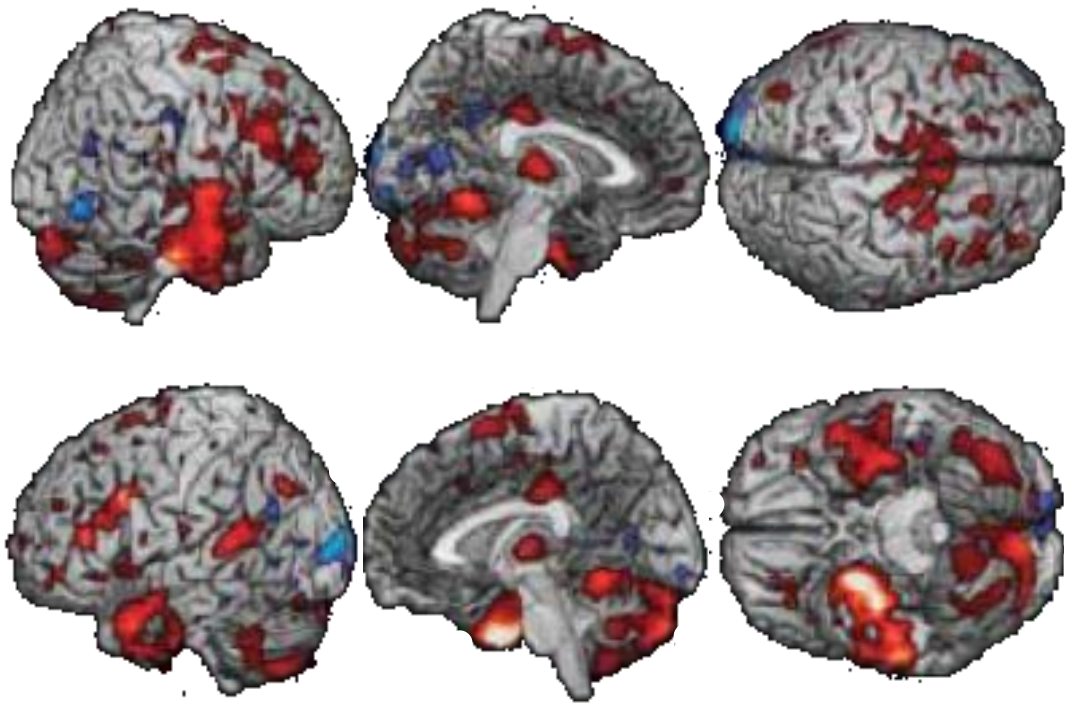
Jardri et al., « The brain: from transition to psychosis »,
In *Waters & Massoud: The Assessment of Psychosis*, in press

Le principe des classificateurs linéaires en IRM



Discrimination SZ vs HC (WBM) Se 73.9% Sp 87.3% Accuracy 81.1% Davatzikos et al., 2005

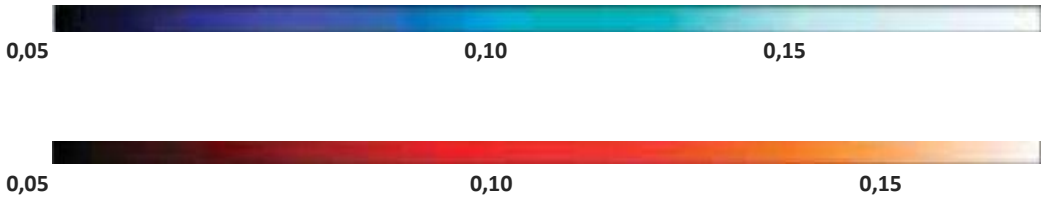
Patterns structuraux et conversion psychotique



Se 83%

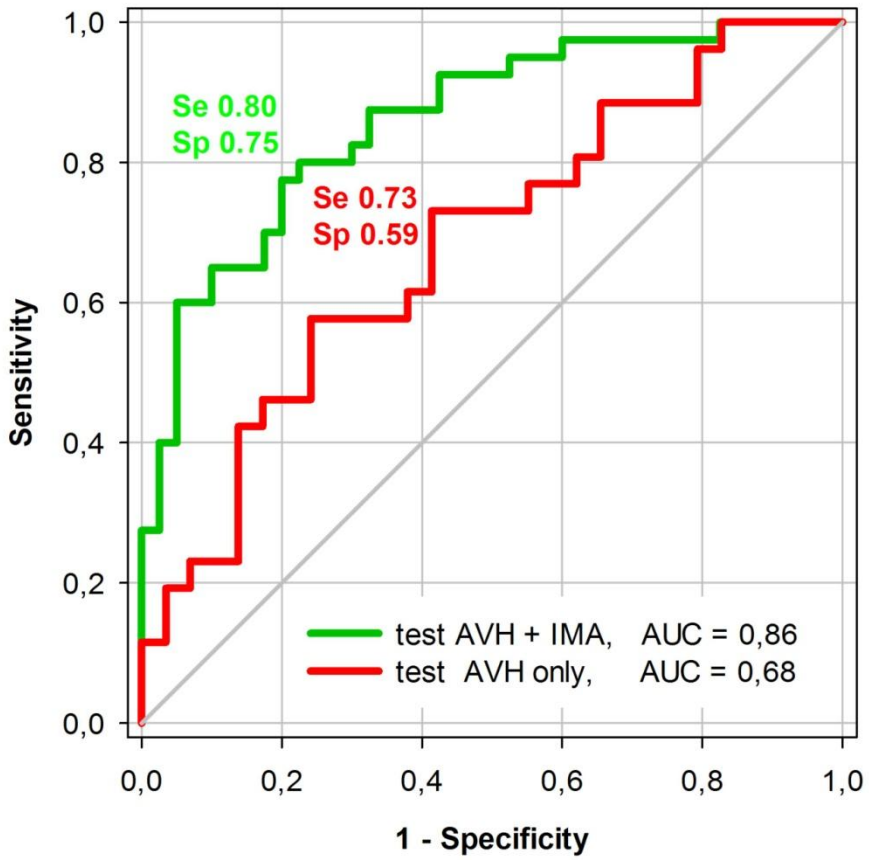
Sp 80%

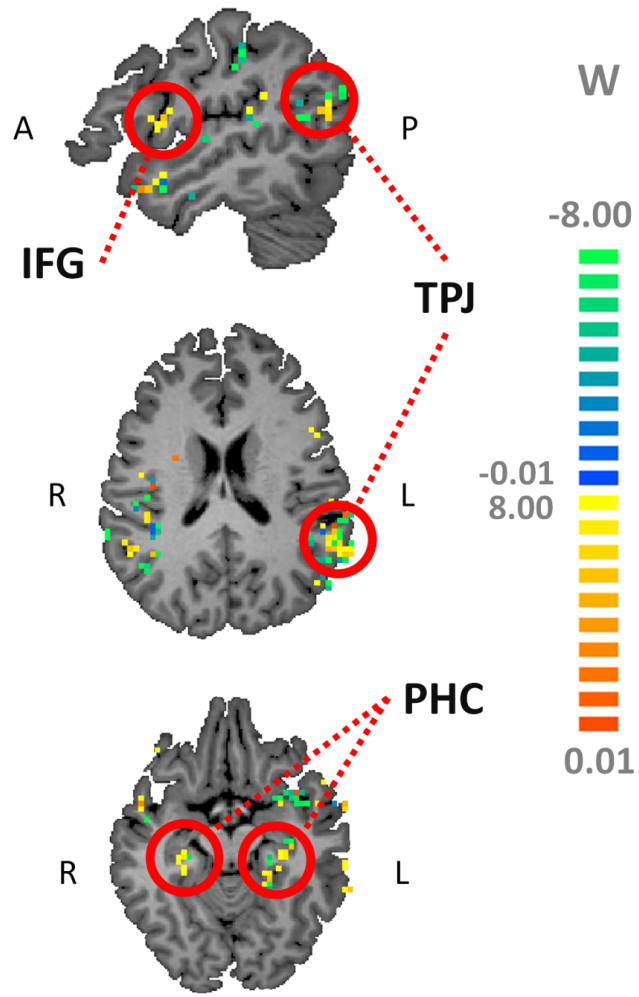
gyri temp. Inf. & med, CPF, thalamus & cerebelum.



D'après **Koutsouleris et al.**
***Arch Gen Psychiatry* 2009**

application des classificateurs IRM

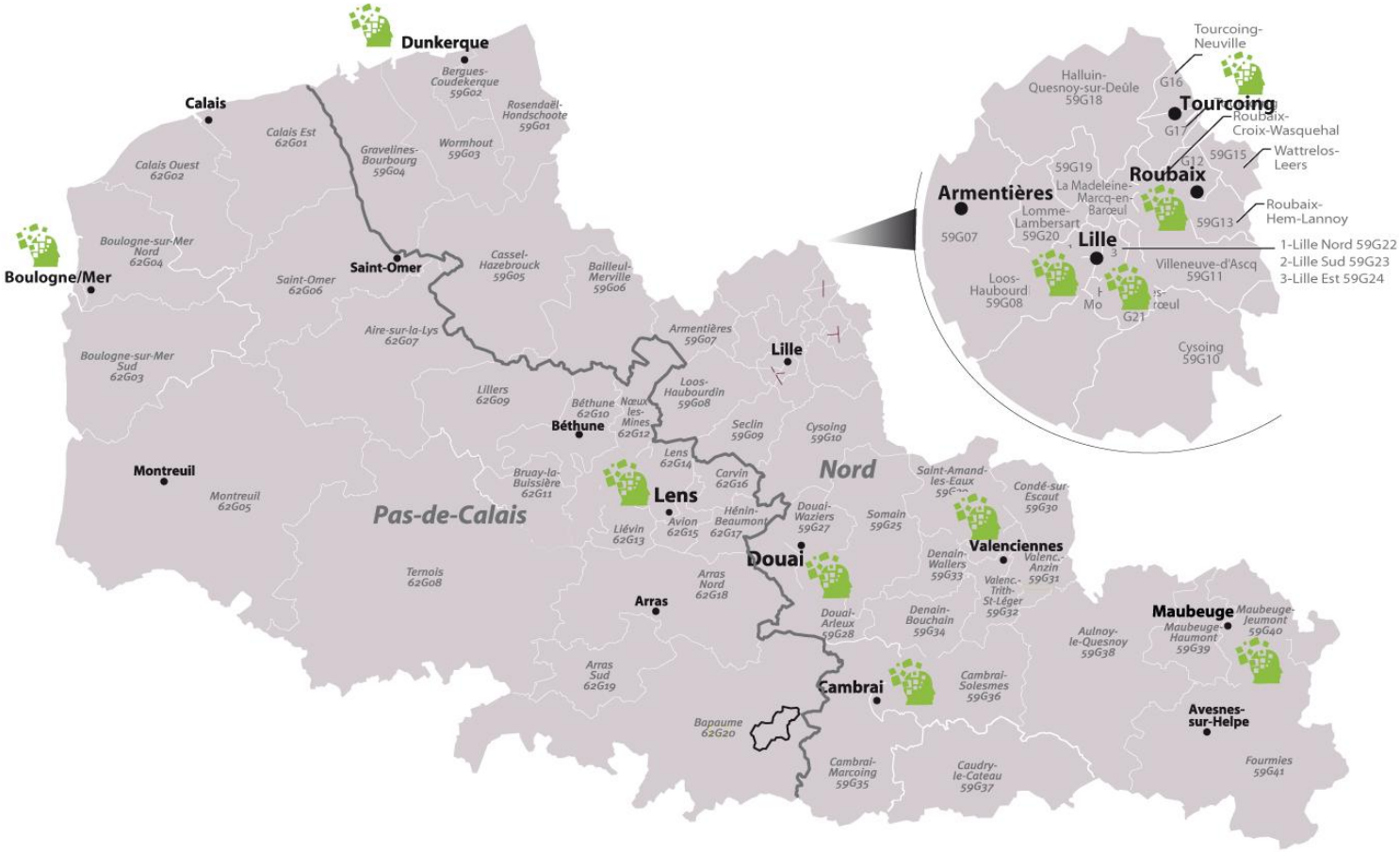




PSYMAC-PEPS

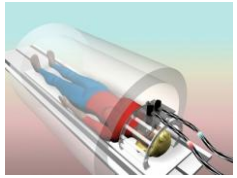
Prédiction de la transition psychotique des patients UHR (4M Habitants)

Standardized scanning procedure
Assessment of algorithm MRI classifier



Flux de données

Binômes Psychiatre-Radiologue (x11)



①

-centre Radio référent

-

-Évaluation clinique standardisée

Psychiatre

- 1CD → dossier patient

Radiologue

- Procédure IRM standardisée
- 2 niveaux de séquences
  - -base
  - -avancée
- Lecture clinique des images

②

Envoi de 2CD + CR au Ψ

③

1 CD + données clin.

Harmonisation des séquences IRM

CURE PSYCHIATRIE CHRU LILLE

④

Envoi données désidentifiées (1x/mois)

CATI

NeuroSpin

- Désidentification XXX-YYY-ZZZZ
- centre-sujet-n°inclusion

- Archivage sécurisé
- Fusion données cliniques/Imagerie
- Analyses de données

⑤

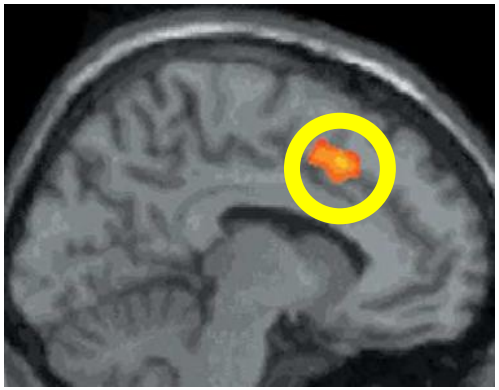
Synthèse QC pré-exploitation

- Visites de centre + homogénéisation
- Contrôle qualité des images
- Indicateurs de monitoring
- Prétraitement des données

Fédération Régionale de Recherche en Santé Mentale
Nord - Pas-de-Calais

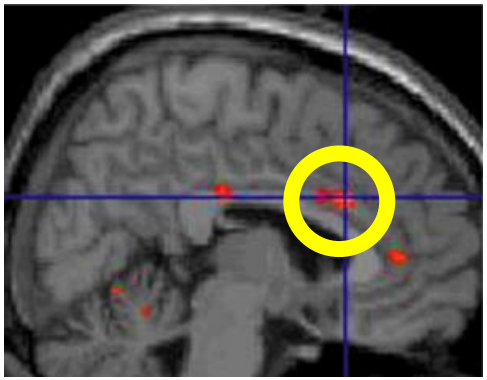
Conclusions et perspectives

Détresse sociale
Exclusion vs. Inclusion
(Eisenberger et al., 2003)



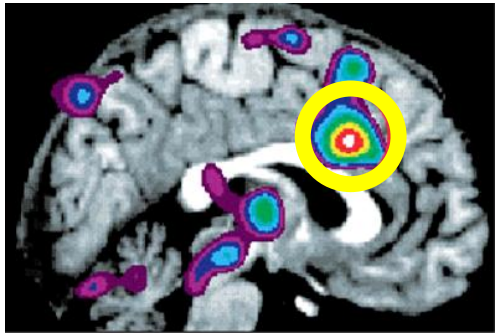
IRMf

Deuil
Défunt vs. Etranger
(Gündel et al., 2003)



IRMf

Douleur physique
Augmentation vs.
Réduction hypnotique
(Rainville et al., 1997)



TEP

Merci pour votre attention…….

SCALab

SCIENCES COGNITIVES ET SCIENCES AFFECTIVES

cnrs

Université de Lille

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

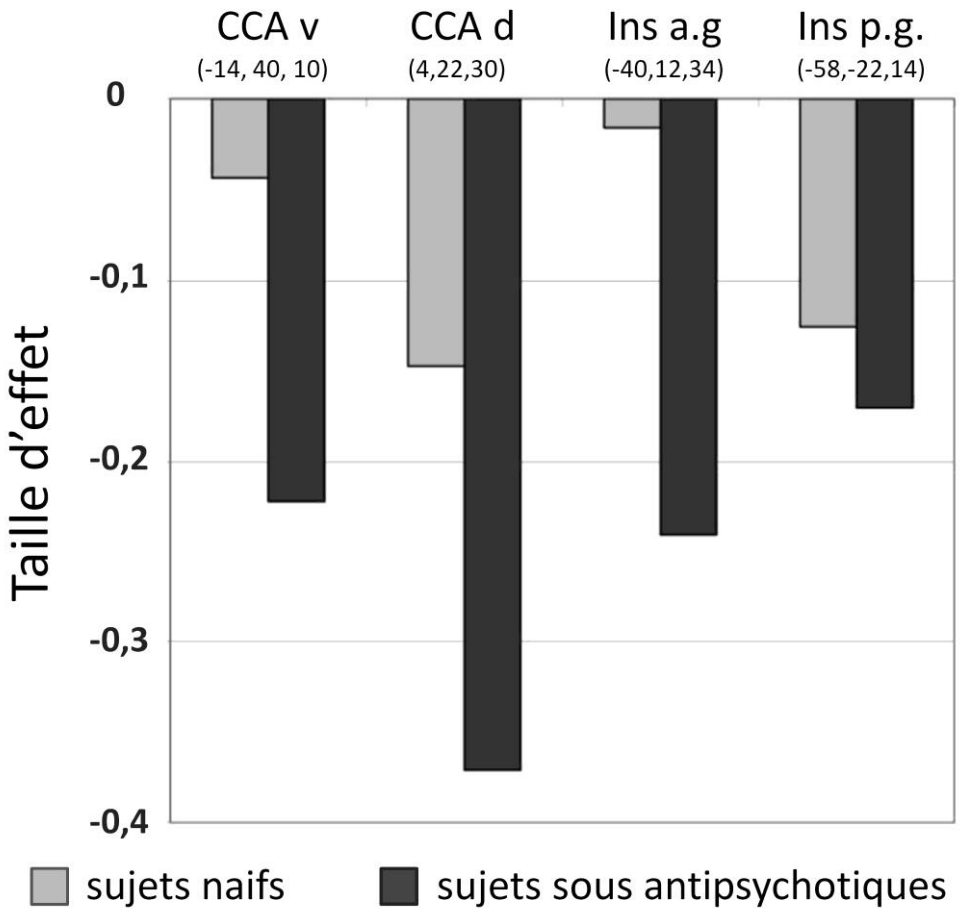
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

CURE PSYCHIATRIE CHRU LILLE

Fédération Régionale Nord - Pas-de-Calais de Recherche en Santé Mentale

GDR 3557 RECHERCHE PSYCHIATRIE

… et les antipsychotiques?



D'après **Radua et al.**
***Neurosci Biobehav Rev* 2012**