

# Évaluer le risque d'évolution vers une schizophrénie ou un trouble bipolaire après un premier épisode psychotique : le projet Prédipsy

Arnaud Leroy<sup>1</sup>  
Pierre Thomas<sup>1</sup>  
Jean-Pierre Pruvo<sup>2</sup>  
Renaud Jardri<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS UMR-9193, SCALab - Sciences cognitives et Sciences affectives, & CHU Lille, hôpital Fontan, plateforme CURE, 59000 Lille, France

<sup>2</sup> Service de neuroradiologie, université de Lille, hôpital Roger-Salengro, CHRU Lille, 1, rue Emile-Laine, 59000 France

<sup>3</sup> CHU Lille, Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Fontan, CS 70001, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France  
<renaud.jardri@chru-lille.fr>

**Résumé.** La prédiction précoce du devenir diagnostique et thérapeutique des patients présentant un premier épisode psychotique (PEP) est cruciale. Des biomarqueurs, issus de prédicteurs cliniques et neuropsychologiques, d'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle, ou biologiques, ont été proposés. Cependant, aucune étude n'a utilisé l'ensemble de ces marqueurs sur une grande cohorte. Dans la région Hauts-de-France, dans le cadre des démarches d'harmonisation des pratiques cliniques, la fédération de recherche en santé mentale a mis en place des binômes radiologues-psychiatres et de séquences IRM-types à demander en cas de diagnostic de PEP, formant ainsi le réseau clinique Psymac. Nous souhaitons appuyer sur ce réseau et le généraliser à l'échelle nationale. L'objectif est de construire et valider un algorithme de prédiction basé sur 4 méta-variables : (a) IRM structurale et fonctionnelle, (b) biologique (marqueurs génétiques), (c) cliniques et (d) neuropsychologiques collectés au cours d'un premier épisode psychotique, afin de prédire le devenir clinique 1 an, 2 ans et 3 ans après un premier épisode psychotique.

**Mots clés :** premier épisode psychotique, diagnostic précoce, médecine prédictive, schizophrénie, trouble bipolaire, imagerie par résonance magnétique, réseau Prédipsy/Psymac

**Abstract.** Evaluating the risk of progressing towards a form of schizophrenia or bipolar disorder after a first episode of psychosis: The Prédipsy project. Being able to predict the clinical outcome following a first episode of psychosis (FEP) as soon as possible is crucial, and should allow the most appropriate care to be provided to patients. Several biomarkers for FEP outcome have already been proposed, including anatomical and functional neuroimaging, neuropsychological and biological biomarkers, but they still lack large-scale validation. In the Hauts-de-France region, the federation for mental health research (F2RSM) constituted radiologist-psychiatrist pairs and harmonized Magnetic Resonance Imaging sequences to be used in FEP, forming the "PSYMAC clinical network." We expect to develop and generalize such a network nationwide. The final objective will be to construct and validate a prediction algorithm based on 4 meta-variables: (a) structural and functional MRI, (b) biological data (genetic markers), and (c) clinical and (d) neuropsychological data, all collected during an FEP, to predict the clinical outcome 1 year, 2 years, and 3 years following an FEP.

**Key words:** first episode of psychosis, schizophrenia, bipolar disorder, MRI, outcome prediction, machine-learning, Prédipsy/Psymac network

**Resumen.** Apremiar el riesgo de evolución hacia una esquizofrenia o un trastorno bipolar tras un primer episodio psicótico: el proyecto Prédipsy. La predicción precoz del devenir diagnóstico y terapéutico de los pacientes con un primer episodio psicótico es clave. Se han propuesto unos biomarcadores, procedentes de predictores clínicos y neuropsicológicos, de imagen cerebral anatómica y funcional o biológica. Sin embargo ningún estudio ha utilizado el conjunto de estos marcadores en una gran cohorte. En la región de Hauts-de-France en el marco de las actuaciones de armonización de las prácticas clínicas, la Federación de investigación en salud mental ha puesto en pie binomios-psiquiatras y de secuencias IRM,-tipo para pedir las en caso de diagnóstico de PEP formando así la red clínica Psymac (por sus siglas en francés). Deseamos apoyarnos en esta red y generalizarla a escala nacional. El objetivo es construir y convalidar un algoritmo predictivo basado en cuatro meta-variables: a) IRM estructural y funcional, b) biológicas (marcadores genéticos), c) clínicas y d) neuropsicológicas recogidas en el transcurso de un primer episodio psicótico, con el fin de predecir el devenir clínico un año, dos años y tres años después de un primer episodio psicótico.

**Palabras claves:** primer episodio psicótico, diagnóstico precoz, medicina predictiva, esquizofrenia, trastorno bipolar, imagen por resonancia magnética, red Prédipsy/MAC

**Correspondance :** R. Jardri  
<renaud.jardri@chru-lille.fr>

## Introduction

La santé mentale pose un problème majeur de santé publique tant par la prévalence des pathologies psychiatriques que par l'impact financier y afférant. La prévalence des troubles mentaux sur la vie entière atteint plus d'une personne sur quatre, et environ 450 millions de personnes souffrent actuellement de ces pathologies, ce qui place les troubles mentaux parmi les principales causes de morbidité et d'incapacité à l'échelle mondiale [1]. En Europe, les troubles neuropsychiatriques constituent la deuxième plus grande charge de morbidité après les maladies cardiovasculaires et concourent à 19,5 % de l'ensemble des années de vie perdues liées à des problèmes de santé et à la suite d'un décès prématuré [2]. Au sein de l'Union européenne, les pathologies cérébrales – et principalement les troubles mentaux – constituaient en 2010 plus de 26 % du fardeau global des maladies [3]. On estime actuellement que l'impact mondial cumulé des troubles mentaux en termes de perte de production économique représentera 16 300 millions de millions de dollars entre 2011 et 2030 [4]. En France, 12 millions de personnes souffrent de tels troubles avec des conséquences importantes sur leur qualité de vie et celle de leur entourage.

La schizophrénie figure parmi les troubles psychiatriques sévères et concerne de 0,7 à 1 % de la population mondiale [5]. Un des principaux facteurs de mauvais pronostic actuellement identifiés de ce trouble est la période symptomatique sans traitement [6], et divers travaux sont actuellement en cours pour repérer précocement les sujets dits « à haut risque psychotique », ce qui présente un intérêt heuristique évident et pourrait à moyen/long terme aboutir à des perspectives thérapeutiques si le niveau de prédictibilité de ces signes vers une pathologie déclarée était fiable. La première manifestation franche de psychose chez un individu est appelée « premier épisode psychotique » (PEP). Le PEP est une entité diagnostique avant tout clinique, associant un délire intense et polymorphe, une désorganisation et une fréquente labilité thymique. L'entrée dans la maladie commence le plus souvent à partir de 15 ans, se poursuit à l'adolescence et chez l'adulte jeune [7], donc à une période de la vie particulièrement vulnérable et critique. On estime qu'à la suite d'un PEP, les patients pourraient évoluer, soit vers une pathologie chronique telle que la schizophrénie ou le trouble bipolaire, soit vers une rémission (*i.e.*, PEP isolé). Il apparaît aujourd'hui crucial de mieux identifier les sujets présentant un risque d'évolution défavorable, et ce dès les phases les plus précoces, afin de mettre en place les thérapeutiques les mieux adaptées.

## Imagerie cérébrale du premier épisode psychotique

L'imagerie cérébrale (seule, ou en complément de données cliniques et biologiques), peut-elle prétendre à

devenir un biomarqueur de l'évolution à moyen terme d'un PEP ? Une méta-analyse ayant combiné les résultats provenant de différentes méthodes IRM, a réuni 43 études ayant respectivement comparé 965 sujets avec un diagnostic de PEP à 1040 sujets témoins [8]. Cette méta-analyse multimodale du PEP a exploré les modifications d'épaisseur corticale, les altérations fonctionnelles lors de tâches cognitives et a analysé par méta-régression l'impact sur ces mesures, de l'âge et de la prise d'un traitement antipsychotique. Les patients avec un PEP présentaient des différences significatives conjointes de l'épaisseur corticale et du niveau d'activation fonctionnelle au niveau de l'insula bilatérale, du gyrus temporal supérieur bilatéral et du cortex cingulaire antérieur dans sa portion périgénuale [9]. Par ailleurs, l'utilisation de techniques de spectro-IRM, a montré que les anomalies fronto-temporales observées émergeaient principalement pendant les phases précoces de la pathologie [10]. Ces données posent donc directement la question de l'utilisation de l'imagerie cérébrale à visée prédictive.

D'un point de vue diagnostique, il existe un consensus en faveur de la réalisation d'une imagerie cérébrale pour tout premier épisode psychotique [11] et même plus largement en cas de manifestation psychiatrique aiguë du sujet jeune [12], celle-ci pouvant aider à : (i) écarter une étiologie organique, (ii) identifier une pathologie associée, ou (iii) identifier des complications du trouble psychiatrique. Sur le plan épidémiologique, 5 à 25 % des premiers épisodes psychotiques auraient en effet une origine systémique ou neurologique. Sur le plan médico-économique, la réalisation d'une imagerie cérébrale systématique a été jugée rentable si au moins 1 % d'anomalies sérieuses sont détectées sur ces examens. Or, il a été montré que 12 % des sujets souffrant de schizophrénie scannés présentaient des anomalies significatives à l'IRM structurale pondérée en T1 [13]. Enfin, d'un point de vue radiologique, l'IRM est justifiée par une meilleure résolution spatiale que le scanner, l'absence d'irradiation, et la bonne acceptabilité lors des premiers épisodes psychotiques [14].

## L'avènement des outils de classification

La plupart des études d'imagerie cérébrale du PEP précédemment mentionnées s'appuyaient sur des analyses statistiques massivement univariées, mais des alternatives ont récemment vu le jour permettant notamment, *via* l'emploi d'analyses multivariées, d'identifier des anomalies plus fines, telles que des patterns fonctionnels ou structuraux distribués sur l'ensemble du cerveau ou au sein de quelques régions d'intérêts [15, 16]. Le gain en terme statistique est tel qu'il devient envisageable de faire de l'inférence à l'échelle de données individuelles [17]. Ces méthodes, dérivées de l'apprentissage machine, permettent de catégoriser un

sujet sur la base d'un enregistrement IRM ou IRMf (par exemple, à risque d'évoluer vers une schizophrénie ou de répondre à un traitement donné) : on parle donc, pour désigner ces techniques, de « classificateurs IRM » [18]. Après un entraînement adéquat, ces classificateurs peuvent servir d'outil diagnostique, prédictif ou pronostique, et quelques résultats préliminaires sont à dénombrer dans la détection de sujets malades, à risque ou dans la prédiction de la réponse au traitement. Des études transversales ont ainsi permis d'identifier la signature neurale de patients souffrant de schizophrénie à différents stades, incluant le premier épisode psychotique [19]. Dans le domaine spécifique de la transition psychotique, des algorithmes ont par exemple été proposés sur la base de mesures d'épaisseur corticale, ou de patterns fonctionnels lors de tâches émotionnelles. Cependant, l'utilisation de ces premiers algorithmes sur de nouveaux centres met en évidence une généralisabilité médiocre, attribuable à la fois aux faibles effectifs de ces études (15 sujets/groupe en moyenne) et à un design monocentrique lors de la phase de validation [20-22]. Par ailleurs, les études n'utilisent actuellement que des données d'imagerie. Or, les résultats d'imagerie sont en fait influencés par d'autres paramètres. En particulier, le profil génétique peut faire varier les résultats retrouvés. Par exemple, il existe des différences de connectivité fronto-lobulaire lors de tâches de mémoire de travail entre sujets témoins et patients souffrant de schizophrénie. Il est intéressant de noter qu'une telle différence peut également être mise en évidence en fonction de la distribution génotypique au sein de la population générale, c'est-à-dire chez des sujets sains asymptomatiques [23, 24]. Les facteurs environnementaux ont également un impact sur les mesures réalisées en imagerie cérébrale. Il a été montré par exemple une réduction significative de l'épaisseur corticale amygdalo-hippocampique chez les consommateurs chroniques et précoces de cannabis [25]. Les traitements médicamenteux pourraient également affecter les volumes cérébraux. La méta-régression de l'étude de Radua *et al.* [11] apporte un premier élément de réponse, en montrant que les sujets PEP traités par antipsychotique étaient également ceux qui présentaient des altérations structurales plus importantes au niveau de l'insula et du cortex cingulaire antérieur. Ce résultat est cependant à nuancer compte tenu du fait que les patients les plus sévères sont aussi ceux recevant les posologies les plus élevées et que cette analyse ne permet de tester l'éventuel lien de causalité entre antipsychotiques et réduction de substance grise.

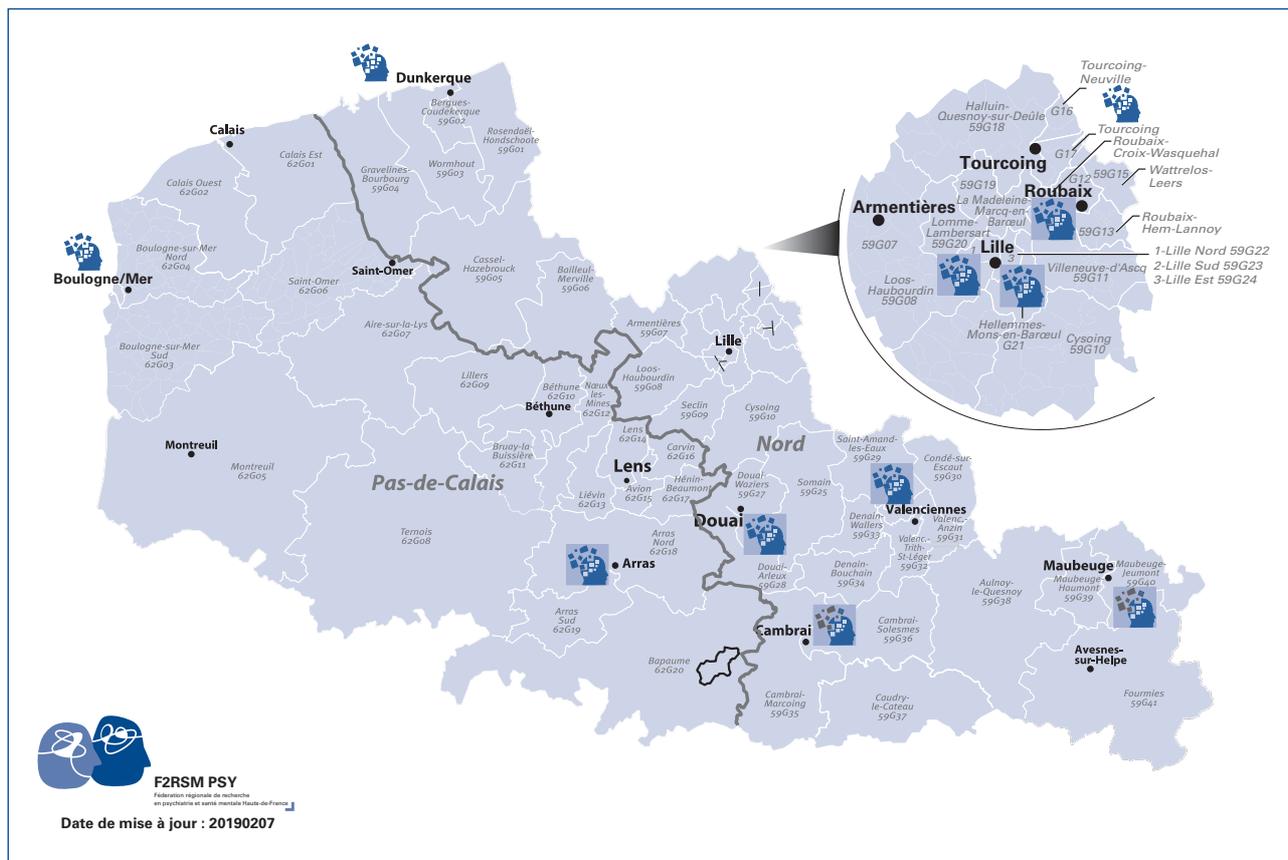
## La création du réseau Psymac

C'est dans ce contexte que l'ensemble des établissements publics et privés de psychiatrie de la région Hauts-de-France, dans le cadre des démarches

d'harmonisation des pratiques cliniques mises en place par la Fédération régionale de recherche en santé mentale des Hauts-de-France (F2RSM), ont travaillé depuis 2013, à la constitution de binômes radiologues-psychiatres et de séquences IRM-types à demander en cas de diagnostic clinique de PEP, formant ainsi le réseau clinique Psymac (*figure 1*). Ce réseau s'appuie tout d'abord sur un socle multidisciplinaire extrêmement enrichissant entre psychiatres, radiologues et répond bien à une demande mutuelle des praticiens de différentes disciplines (*e.g.* psychiatrie/radiologie), d'améliorer la communication, de rompre l'isolement entre spécialistes et de favoriser les échanges de pratique à une échelle régionale. Le réseau clinique Psymac permet également à ses membres une acquisition d'outils communs (procédure d'acquisition et choix de séquences IRM harmonisées) et de compétences en termes d'indication et d'interprétation de l'imagerie psychiatrique. Les étapes de mise en place du réseau Psymac ont été récemment finalisées avec succès : (1) constituer des binômes psychiatre/radiologue sur l'ensemble du territoire ( $n = 11$  actuellement) ; (2) standardiser les séquences IRM prescrites dans le cadre de l'activité clinique, avec le soutien logistique du CATI (Centre acquisition et de traitement de l'image, NeuroSpin, Saclay) ; et (3) définir un flux optimisé des données, préalable à des analyses ultérieures centralisées sur la plateforme CURE (Centre universitaire de recherche & d'exploration en psychiatrie, CHRU de Lille). La constitution de ce réseau et la mise à disposition des données d'imagerie cérébrale recueillies suite à une indication clinique dans le cadre d'un PEP offrent un terrain propice aux recherches portant sur l'utilisation de l'imagerie cérébrale à visée prédictive en psychiatrie.

## Perspectives

C'est dans ce contexte dynamique que nous souhaitons proposer un outil de prédiction s'appuyant sur l'expérience du réseau Psymac, pour aider à la décision médicale dans les suites d'un PEP, en prédisant l'évolution diagnostique et la réponse au traitement à 1 an. Cette étude, intitulée « Prédipsy », inclura des patients âgés de 13 à 40 ans, au-delà des limites disciplinaires classiques entre psychiatrie de l'adulte et psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Plusieurs méta-variables seront utilisées dans ce contexte. Il y aura une méta-variable clinique (*e.g.*, anamnèse, actimétrie...), une méta-variable cognitive et neuropsychologique, une méta-variable d'imagerie cérébrale (structurale et fonctionnelle), et enfin une méta-variable biologique (comprenant des marqueurs inflammatoires et de génotypage). Nous envisageons de tester le pouvoir discriminant de plusieurs algorithmes de prédiction afin d'obtenir les meilleures performances possibles. Ce projet, regroupant l'ensemble des acteurs de terrain



**Figure 1.** Cartographie du réseau clinique Psymac. Les différents centres sont : CH Cambrai, EPSM Agglomération lilloise, CH Boulogne-sur-Mer, CH Douai, CHRU Lille, CH Valenciennes, EPSM des Flandres, CH Arras, CH Sambre-Avesnois-Maubeuge, Clinique Lille-Loos, EPSM Lille métropole.

amenés à prendre en charge des personnes avec PEP devrait nous permettre de proposer à moyen terme des solutions écologiques à même d’améliorer la prise en charge globale et le pronostic de nos patients.

**Liens d’intérêts** l’auteur déclare ne pas avoir de liens d’intérêt en rapport avec cet article.

**Références**

1. OMS *Rapport sur la santé dans le monde*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2001.
2. OMS *Santé mentale : relever les défis, trouver des solutions. Rapport de la conférence ministérielle de l’OMS*. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2006.
3. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2011 ; 21 : 655-79.
4. OMS *Plan d’action global pour la santé mentale 2013-2020*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2013.
5. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, « just the facts » what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008 ; 102 : 1-18.
6. Jackson HJ, McGorry PD. *The Recognition and Management of Early Psychosis : A Preventive Approach*. New-York : Cambridge University Press, 2009.
7. Baldwin P, Browne D, Scully PJ, et al. Epidemiology of first-episode psychosis : illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years. *Schizophr Bull* 2005 ; 31 : 624-38.

8. Radua J, Borgwardt S, Crescini A, et al. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev* 2012 ; 36 : 2325-33.
9. Sun D, van Erp TGM, Thompson PM, et al. Elucidating a magnetic resonance imaging-based neuroanatomic biomarker for psychosis: classification analysis using probabilistic brain atlas and machine learning algorithms. *Biol Psychiatry* 2009 ; 66 : 1055-60.
10. Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2011 ; 69 : 495-503.
11. Jardri R. Brain imaging of first-episode psychosis. *L’Encephale* 2013 ; 39(Suppl 2) : S93-98.
12. Linden DEJ. The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry. *Neuron* 2012 ; 73 : 8-22.
13. Sommer IE, de Kort GAP, Meijering AL, et al. How Frequent Are Radiological Abnormalities in Patients With Psychosis? A Review of 1379 MRI Scans. *Schizophr Bull* 2013 ; 39 : 815-9.
14. Falkenberg I, Benetti S, Raffin M, et al. Clinical utility of magnetic resonance imaging in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2017 ; 211 : 231-7.
15. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ; 66 : 700-12.
16. Misaki M, Kim Y, Bandettini PA, Kriegeskorte N. Comparison of multivariate classifiers and response normalizations for pattern-information fMRI. *NeuroImage* 2010 ; 53 : 103-18.
17. Pettersson-Yeo W, Benetti S, Marquand AF, et al. Using genetic, cognitive and multi-modal neuroimaging data to identify ultra-high-risk and first-episode psychosis at the individual level. *Psychol Med* 2013 ; 43 : 2547-62.

18. Lemm S, Blankertz B, Dickhaus T, Müller K-R. Introduction to machine learning for brain imaging. *NeuroImage* 2011;56: 387-99.

19. de Pierrefeu A, 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.

20. Carter CS, Hecker S, Nichols T, Pine DS, Strother S. Optimizing the design and analysis of clinical functional magnetic resonance imaging research studies. *Biol Psychiatry* 2008;64:842-9.

21. Chu C, Hsu A-L, Chou K-H, Bandettini P, Lin C, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Does feature selection improve classification accuracy? Impact of sample size and feature selection on classification

using anatomical magnetic resonance images. *NeuroImage* 2012;60: 59-70.

22. Modinos G, Pettersson-Yeo W, Allen P, *et al.* Multivariate pattern classification reveals differential brain activation during emotional processing in individuals with psychosis proneness. *NeuroImage* 2012;59:3033-41.

23. Meyer-Lindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature* 2010;468:194-202.

24. Esslinger C, Walter H, Kirsch P, *et al.* Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. *Science* 2009;324:605.

25. Yücel M, Solowij N, Respondek C, *et al.* Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:694-701.



Collection Méthodo

- Septembre 2016
- 16 x 24 cm / 208 pages
- ISBN : 978-2-7040-1471-2

## Les essentiels de la recherche bibliographique en santé

Chercher • Organiser • Publier

S'adressant à tous les acteurs de santé, cet ouvrage leur apprend à :

- **conduire une recherche documentaire pertinente,**
- **sélectionner les documents utiles,**
- **gérer une veille bibliographique,**
- **connaître les règles de la rédaction bibliographique.**

 **Evelynne Mouillet**  
Bibliothécaire, chargée d'enseignement / Institut de santé publique,  
d'épidémiologie et de développement (ISPED), Université de Bordeaux

**doin**

**John Libbey**  
EUROTEXT

Ouvrage disponible sur [www.jle.com](http://www.jle.com)

MÉTHODO 



- points importants à retenir
- recommandations de lecture
- exemples illustrés
- 28 exercices avec corrigés de mise en pratique pour s'entraîner et s'auto-évaluer
- glossaire anglais/français rassemblant les termes spécifiques les plus fréquemment rencontrés

