

# Imagerie cérébrale en psychiatrie

Jean-Luc Martinot\*

## ■ Introduction

Voir et mesurer les changements d'activité et de la maturation du cerveau au cours des troubles mentaux est un domaine nouveau. Son développement est le corollaire des progrès de l'imagerie médicale durant la dernière décennie. Ces méthodes d'acquisition et d'analyse d'images du cerveau ont incontestablement remis en lumière la part corporelle, cérébrale, des maladies mentales.

Les approches nouvelles du fonctionnement et de la structure du cerveau apportent des informations utiles pour la logique de prescription des médicaments psychotropes ; elles favorisent depuis peu l'émergence de nouvelles formes de traitement. Sans prétendre résoudre la complexité des affections psychiatriques dont les facteurs relèvent de niveaux multiples et d'un contexte (voir encadré), l'accumulation considérable d'informations sur le fonctionnement du cerveau humain, au cours des deux dernières décennies, représente un espoir de progrès dans plusieurs affections ou symptômes psychiatriques. Ces espoirs sont circonscrits et reposent sur des éléments objectifs acquis dans des centres de recherche et de soins, à l'étranger comme France.

Malgré des contraintes techniques qui imposent immobilité et activité mentale expérimentalement contrôlée, deux méthodes d'imagerie du cerveau se sont avérées particulièrement informatives : la tomographie à positons (TEP) <sup>1</sup> et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) <sup>2</sup>. Les mesures du

\* Directeur de recherche Inserm, médecin, psychiatre et pédopsychiatre. Responsable de l'équipe de recherche méthodologique Inserm – CEA ERM 02 -05 : « Imagerie cérébrale en psychiatrie ».

**1** Développées depuis le milieu des années soixante-dix, les applications de recherche de la *tomographie par émission de positons* (TEP) se sont dès l'origine orientées vers l'anatomie fonctionnelle du cerveau. Pour la tomographie à positons, des isotopes émetteurs de positons sont produits localement par un cyclotron ; ils sont intégrés à des molécules dont le comportement biologique est connu. Cette technique est utilisée pour quantifier le métabolisme énergétique des régions cérébrales, les débits sanguins, le métabolisme de neurotransmetteurs, ou certains neuro-récepteurs. Les études d'activation cérébrale en tomographie à positons ont apporté des informations nouvelles sur des fonctions comme le langage, la mémoire, l'attention, les fonctions sensitivo-motrices, et notamment dans le domaine des pathologies psychiatriques.

**2** L'IRM apparue au début des années quatre-vingt, fournit les meilleures images de la morphologie cérébrale *in vivo* en termes de résolution spatiale et de contraste. Elle donne un bon contraste entre la matière grise et la matière blanche et des « scans » multiples du même sujet peuvent produire des vues orthogonales de tout le cerveau. De plus, on peut obtenir des images caractérisant des aspects différents du tissu cérébral.

La *résonance magnétique fonctionnelle* est utilisée pour établir des cartes fonctionnelles des changements en concentration d'oxygène du sang veineux cérébral, qui sont corrélés à l'activité neuronale. Cette technique a été appliquée depuis le début des années quatre-vingt-dix. Ainsi des cartographies fonctionnelles du cerveau humain peuvent être obtenues sans administration d'agents de contraste ou de ligands marqués.

métabolisme énergétique, ou des flux sanguins dans les régions du cerveau obtenues par ces méthodes représentent des indices fiables de l'activité neuronale ou synaptique – qui forme la base de toute activité mentale, qu'elle s'exprime par une action, une perception, ou une émotion. La TEP a montré comment certains neurotransmetteurs et leurs récepteurs se comportent au cours des troubles mentaux et de leurs traitements.

La localisation des dysfonctionnements cérébraux rencontrés au cours des troubles psychiatriques est une démarche indispensable pour le développement de thérapeutiques originales. Un traitement psychotrope nouveau ne peut être compris en se basant uniquement sur un modèle synaptique qui postule l'excès ou le déficit global de telle ou telle substance. Il importe de savoir sur quelles structures du cerveau humain, et dans quelles proportions, le médicament va agir en situation thérapeutique.

L'imagerie apporte enfin à la psychiatrie la possibilité nouvelle de tester de façon rigoureuse des hypothèses portant sur les troubles mentaux, qui empruntent à plusieurs autres disciplines scientifiques. Elle peut par exemple s'appuyer sur les méthodes objectives de mesure des fonctions psychiques, développées par la psychologie cognitive et la psychopathologie quantitative. Ainsi, dans une optique de recherche, les symptômes psychiatriques peuvent être conçus comme des déviations ou des distorsions d'activités mentales ou comportementales « normales » dont la physiologie cérébrale est explorée intensément depuis quelques années. Parfois, il est possible de mettre directement en relation les mesures cérébrales avec le vécu subjectif des patients, en particulier lorsque les symptômes sont circonscrits.

Cet article propose quelques exemples illustrant les différentes facettes de ces apports, principalement dans les psychoses schizophréniques mais aussi dans les états dépressifs et dans d'autres affections psychiatriques.

---

### **Encadré : Éléments succincts sur le contexte théorique de la recherche en psychiatrie**

La recherche clinique sur les maladies mentales est embryonnaire en France. Au cours des dernières décennies, le modèle théorique prévalent en France était issu des sciences humaines, grâce à la pertinence de la psychanalyse pour décrire les mouvements émotionnels et les aspects intimes de la personnalité. Avatar des méthodes introspectives issues du XIX<sup>e</sup> siècle, les possibilités d'évaluation objective de ce modèle étaient, et demeurent, l'objet de débats. Le modèle institutionnel de prise en charge des maladies mentales est lié à l'originalité du secteur psychiatrique, dont la mise en application pratique a débuté au cours des années soixante-dix, apportant l'espoir d'une prise en charge des patients mieux orientée vers la réinsertion sociale, en décroissant les asiles. Cette relative ouverture était favorisée par la « révolution » pharmacologique des années soixante, qui commence à faire long feu. En effet, les décennies 1980 et 1990 ont été marquées par une augmentation considérable de la prescription des neuroleptiques, des antidépresseurs et des anxiolytiques (avec une multiplication de molécules voisines, dont les différences portent essentiellement sur la tolérance), plutôt que par la découverte de traitements pharmacologiques radicalement nouveaux des maladies mentales. Enfin, les années quatre-vingt-dix ont vu une explosion de la demande à l'égard de la psychiatrie, sollicitée pour toutes sortes de symptômes plus ou moins durables, favorisés par les changements sociaux (violences et dépressions en milieu urbain, adaptation des jeunes, vieillissement de la population, isolement, toxicomanies...). Cet accroissement de la demande représente un élargissement de la prise en charge des maladies mentales (dont le modèle est médical) relevant par définition de la psychiatrie, à celle de la santé mentale (niveau plus sensible à des facteurs épidémiologico-économiques).

---

## **■ Les apports de l'imagerie médicale pour la connaissance des psychoses schizophréniques**

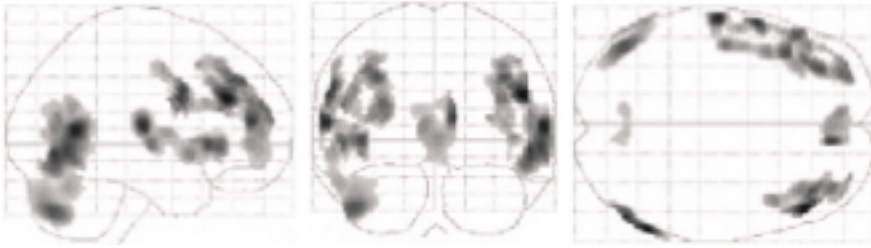
Au cours des deux dernières décennies, les techniques d'imagerie de l'anatomie et du fonctionnement du cerveau ont démontré et précisé les modifications cérébrales accompagnant le plus souvent les schizophrénies à leur début chez l'adolescent ou le jeune adulte.

### *Psychoses schizophréniques et morphologie du cerveau*

Des anomalies de la morphologie du cerveau ont été observées en IRM par des études récentes, précises et contrôlées.

- La figure 1 montre chez les sujets schizophrènes des réductions de la *matière grise* dans les cortex d'association antérieurs et postérieurs, et médio-frontaux. Des réductions du volume d'autres régions du cerveau ont également été décrites par d'autres auteurs (Paillère et coll., 2001 ; Wright et coll., 2000).

Figure 1 : **Morphométrie statistique de la matière grise**



Résultat de la comparaison de la matière grise chez cinquante hommes témoins et quarante hommes atteints d'une schizophrénie à début précoce<sup>1</sup>

Les zones foncées (gris et gris foncé) montrent la réduction régionale de matière grise chez les sujets schizophrènes.

À gauche, vue de profil (les régions frontales sont à droite de l'image) ; au centre, vue de devant ; à droite, vue de dessus.

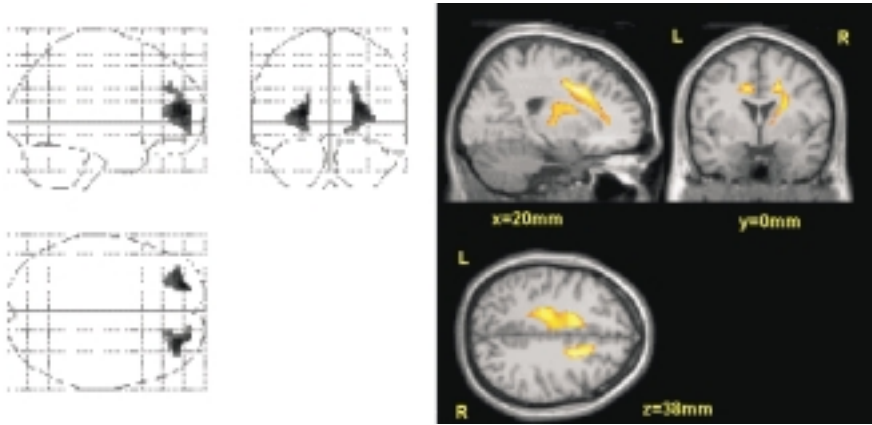
Copyright : Équipe Inserm – CEA ERM 02-05 « Imagerie cérébrale en psychiatrie », Service Hospitalier Frédéric-Joliot, Orsay.

Ces résultats doivent être nuancés par leur absence de portée diagnostique, les mesures effectuées montrant toutes un chevauchement important des valeurs entre les patients et les témoins. C'est pourquoi dans la plupart des cas (à l'exception d'une étude réalisée chez des paires de jumeaux dont l'un était schizophrène), la simple inspection visuelle des images ne permet pas d'affirmer l'existence d'une anomalie cérébrale structurale. Cependant une méta-analyse récente de cette littérature signale un lien entre l'existence de ces modifications structurales et une évolution moins favorable des patients (Galderisi et coll., 2000).

- L'étude de la *substance blanche*, (qui contient les axones des cellules nerveuses dont les corps cellulaires sont localisés dans la matière grise) est également en cours. La figure 2 présente les différences significatives qui ont été isolées pour la matière blanche frontale entre patients et témoins. Cette figure présente également les régions où une relation négative a été trouvée entre le signal de matière blanche et l'intensité des symptômes schizophréniques déficitaires<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> « À début précoce » signifie dans ce cas « qui a débuté alors que le sujet était jeune ».

<sup>2</sup> Le terme « déficitaire » s'applique aux symptômes schizophréniques de type apathie, « manque de volonté » inertie...

Figure 2 : **Morphométrie statistique de la matière blanche**

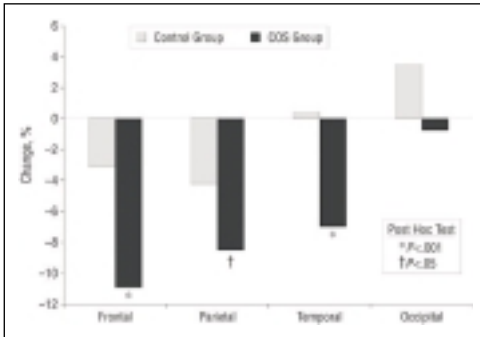
À gauche : résultat de la comparaison de la matière blanche chez vingt hommes témoins et vingt hommes ayant une schizophrénie à début précoce ; les régions frontales en grisé sont celles où le signal de matière blanche était significativement moindre chez les patients.

À droite : régions où il existe une relation entre le signal de matière blanche et l'intensité des symptômes schizophréniques déficitaires.

Copyright : Paillère et coll., 2001, et équipe Inserm – CEA ERM 02-05 « Imagerie cérébrale en psychiatrie », Service Hospitalier Frédéric-Joliot, Orsay.

Quelle est la signification de telles variations de la morphologie cérébrale des patients ? Les interprétations actuelles de l'ensemble des travaux en imagerie morphologique s'accordent pour éliminer les explications neurodégénératives de ces anomalies et pour favoriser les hypothèses neurodéveloppementales postulant une perturbation du développement cérébral, puisque les modifications structurales, observées dès le début des troubles, précèdent vraisemblablement ceux-ci. Cette perturbation du développement cérébral est objectivée au mieux dans les études longitudinales de l'anatomie par IRM, réalisées au cours de l'adolescence, chez de jeunes patients atteints d'une schizophrénie qui débute précocement. L'équipe de Rapoport a ainsi pu examiner quinze patients dont les troubles avaient débuté vers l'âge de 12 ans. L'examen IRM a été effectué alors qu'ils avaient en moyenne 13 ans, puis quatre ans plus tard ; trente-quatre adolescents témoins ont été étudiés de la même manière, à deux reprises, avec le même intervalle de temps. Les résultats présentés sur la figure 3 montrent clairement chez les patients une plus grande augmentation des volumes ventriculaires (Rapoport et coll., 1999). Cette étude suggère que le processus pathologique serait plus « agressif » durant l'adolescence chez les sujets dont les troubles débutent précocement. Par extension, ces sujets pourraient être plus vulnérables durant la phase prépsychotique.

Figure 3 : Étude longitudinale par IRM des volumes de matière grise



Volumes de matière grise au niveau du cortex cérébral chez des adolescents schizophrènes à début précoce (COS group).

D'après Rapoport et coll., 1999.

## *Psychoses schizophréniques et hallucinations*

Parallèlement à la mise en évidence de variations de la maturation cérébrale, les concomitants cérébraux des symptômes psychotiques ont été recherchés. Le cas des hallucinations psychosensorielles est exemplaire de la manière dont l'imagerie peut transformer la compréhension d'un trouble psychiatrique et générer de nouvelles approches thérapeutiques.

### **Imagerie cérébrale des hallucinations auditives et langage**

Les hallucinations les plus fréquentes chez les patients schizophrènes concernent le langage (les « voix »). Des travaux récents ont montré que lors de la production de mots, les régions activées sont plus diffuses, moins focalisées chez les patients que chez des témoins ; ils utilisaient d'autres régions pour chercher les mots. Ainsi, au cours d'une tâche de génération de mots <sup>1</sup>, nous avons observé (Artiges *et al.*, 2000) que les régions frontales gauches impliquées dans la production de langage étaient bien hypoactives chez des schizophrènes déficitaires, mais que dans l'hémisphère droit, des sous-régions impliquées dans l'effort intentionnel de recherche en mémoire étaient d'autant plus actives chez ces patients que leur performance était dégradée (figure 4). Tout se passait comme si les patients ne parvenaient pas à focaliser les activations régionales vers les régions gauches classiquement sollicitées par la tâche linguistique, et que d'autres régions étaient activées pour *compenser* le déficit d'activation dans l'hémisphère dominant.

<sup>1</sup> Activations cérébrales par rapport à la situation dite « de repos » où le sujet est enregistré sans consigne particulière concernant son activité mentale. Au cours de cette tâche, les sujets doivent dire le plus possible de mots commençant par une lettre donnée.

Figure 4 : L'exécution d'une tâche de génération de mots



Résultat de la comparaison quatorze témoins/quatorze patients schizophrènes.

Hémisphère gauche (à droite) : chez les témoins, les activations étaient localisées dans les régions de l'hémisphère dominant (à gauche chez les droitiers) classiquement impliquées dans la production de mots. Chez les patients schizophrènes droitiers, ces régions de l'hémisphère droit étaient moins activées (en bleu). Dans les deux groupes de sujets, l'activation de la région motrice était proportionnelle au nombre de mots prononcés (zone hachurée).

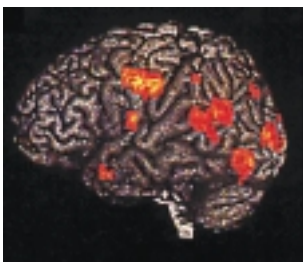
Hémisphère droit (à gauche) : chez les patients, deux régions de l'hémisphère droit étaient anormalement actives (jaune) ou ne se désactivaient pas (rouge), et l'activité y était inversement corrélée au nombre de mots prononcés (zone hachurée) ; moins les patients disaient de mots, plus ces régions droites étaient actives.

Cliché : Inserm – CEA ERM 02-05 « Imagerie en psychiatrie », Orsay. Étude : Artiges E. *et al.*, 2000.

## Hallucinations et ressources attentionnelles

Il faut souligner que les réponses apportées par les techniques d'imagerie cérébrale utilisant des tâches cognitives sont contraintes par les caractéristiques du modèle utilisé, c'est-à-dire par les hypothèses émises *a priori* sur le rôle des régions étudiées et sur le fractionnement des activités mentales sollicitées par la tâche expérimentale. Une autre stratégie de recherche consiste à développer les techniques d'acquisition et d'analyse des images quantifiées, pour dégager statistiquement les régions activées au moment même où les symptômes se produisent. Grâce à une technique permettant de multiplier l'acquisition d'images en TEP chez le même sujet, il a été possible d'isoler (figure 5) les régions actives au moment même où les hallucinations étaient perçues par le patient (Silbersweig, 1995 ; fig. 6). Les noyaux gris centraux étaient activés quel que soit le type d'hallucination, mais les régions corticales associatives variaient en fonction de la modalité auditive ou visuelle des phénomènes hallucinatoires.

Figure 5 : Régions du cerveau activées dans le cas d'hallucinations

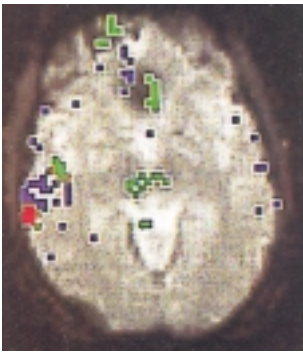


Un patient schizophrène ayant des hallucinations chroniques a signalé (en appuyant sur un bouton) les moments où il percevait des hallucinations dans les modalités auditivo-verbales ou visuelles. Les régions activées avec les hallucinations (en rouge) ont ainsi pu être isolées.

D'après : Silbersweig *et al.*, 1995.

Ce travail a aussi montré qu'une détection quantifiée des zones cérébrales activées était désormais possible à un niveau individuel, permettant leur rapprochement avec les particularités de la symptomatologie du patient. Bien sûr, cela n'a pu être réalisé que chez des patients ayant une « expérience » des hallucinations leur permettant de prendre un peu de recul, comme cela peut être le cas lors d'hallucinations chroniques. La détermination individuelle des régions activées au cours des hallucinations a également été possible grâce à l'IRM fonctionnelle (figure 6) confirmant que les hallucinations auditives partagent des régions communes avec la perception d'un discours externe.

Figure 6 : **Régions cérébrales activées**



*Régions cérébrales activées lors de l'écoute d'un discours externe (bleu), des hallucinations auditives (vert), et dans les deux conditions (rouge). Observées par l'IRM fonctionnelle.*

Woodruff *et al.*, 1995.

Chez les patients, les hallucinations peuvent être très variables selon leur contenu perceptif et leur durée. Ainsi, certains <sup>1</sup> ont la sensation de voir des objets pendant des périodes très brèves (plusieurs secondes). Chez de tels patients, l'utilisation de l'IRM fonctionnelle a permis de montrer non seulement quelles régions du cerveau étaient activées lorsqu'ils percevaient ces sensations anormales mais aussi qu'avant que ces perceptions ne deviennent conscientes, elles étaient précédées d'une période de douze secondes pendant laquelle l'activité de ces régions augmentait progressivement, suggérant qu'un seuil d'activité doit être dépassé pour que la conscience du percept visuel apparaisse. Cette observation peut être rapprochée des travaux relatifs à l'activité cérébrale des régions impliquées dans la vision qui ont montré que l'attention portée à un attribut sensoriel que l'on attend augmente, d'une part, l'activité de base de la région correspondant à la perception anticipée (Chawla, 1999) et, d'autre part, la sensibilité de cette région lorsque le stimulus est réellement présenté. Il pourrait s'agir là d'un processus à l'œuvre lors du passage entre *idées de références*, si fréquentes dans les phases initiales des états psychotiques aigus, et hallucinations. En ce sens, croire prépare à percevoir.

<sup>1</sup> Sujets présentant le syndrome de Charles Bonnet.

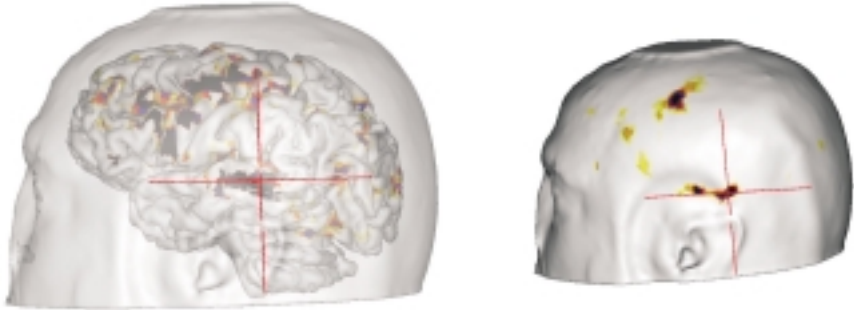


Ainsi, se pose la question de savoir quelles sont les régions susceptibles de contrôler le traitement des informations conscientes ou subliminales. Une étude (Dehaene *et al.*, 2003) a permis d'apporter un argument important en faveur d'un déficit du traitement des informations conscientes chez les sujets atteints de schizophrénie, alors que le traitement automatique (inconscient) des informations est préservé.

## *Vers la modulation régionale non invasive ? Innovation thérapeutique*

L'intérêt des résultats convergents des études qui ont été menées et des informations apportées par l'imagerie des bases neurales des symptômes psychopathologiques est illustré par des résultats thérapeutiques récemment obtenus avec la stimulation magnétique transcrânienne<sup>1</sup>. Une équipe nord-américaine a montré, dans plusieurs études contrôlées, l'efficacité de la modulation de l'excitabilité du cortex dans la région temporo-pariétale par cette nouvelle méthode thérapeutique, dans le traitement d'hallucinations résistantes depuis des années à tout autre traitement (Hoffmann, 2000 ; 2002). Ces résultats préliminaires montrent que les informations anatomo-fonctionnelles apportées par l'imagerie sont maintenant indispensables pour guider et évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques (figure 7)

Figure 7 : **Guidage de stimulations magnétiques**



*Détermination individuelle par imagerie anatomo-fonctionnelle de la zone du cuir chevelu proche de la région impliquée dans la compréhension du langage chez un patient ayant des hallucinations auditives.*

Copyright : Équipe Inserm – CEA ERM 02-05 « Imagerie cérébrale en psychiatrie », Service Hospitalier Frédéric-Joliot, Orsay.

<sup>1</sup> La stimulation magnétique transcrânienne est une technique non invasive qui permet de modifier l'excitabilité du cortex cérébral localement et transitoirement. Une bobine de stimulation placée contre le cuir chevelu produit une dépolarisation neuronale par l'intermédiaire d'un champ magnétique focalisé. Ses effets thérapeutiques dans les états dépressifs et hallucinatoires ont été rapportés dans des études contrôlées récentes, bien que la variabilité interindividuelle soit élevée, en l'absence de guidage par imagerie.

## *Un modèle développemental*

Les données de l'imagerie dans la schizophrénie orientent vers un trouble de la maturation de régions cérébrales. À côté de son intérêt pour la recherche, ce type de modèle contribue à « déstigmatiser » les patients et leur famille, en changeant le regard porté sur leurs troubles.

Les données conjointes de l'imagerie fonctionnelle et structurale orientent la recherche vers des régions cérébrales répondant à deux conditions :

- leur implication dans les fonctions cognitives altérées chez les patients schizophrènes ;
- et un développement relativement tardif, plus tardif que celui des autres régions cérébrales, qui pourrait ne s'achever qu'à la fin de l'adolescence ou chez l'adulte jeune.

C'est le cas du cortex associatif hétéromodal qui est impliqué dans les fonctions intégratives supérieures comme l'attention, le langage, la mémoire de travail et les fonctions exécutives.

Il est maintenant possible d'envisager un modèle relativement cohérent des troubles schizophréniques, en prenant en compte les données de l'imagerie. L'hypothèse qui nous semble le mieux rendre compte de l'ensemble des résultats est celle d'une altération de la maturation cérébrale en deux étapes :

- l'une précoce, peut-être dans la petite enfance, la période néonatale, portant sur les structures phylogénétiquement plus anciennes – les régions limbiques et paralimbiques – impliquées dans les processus émotionnels ;
- l'autre plus tardive, portant sur les structures plus évoluées chez l'homme, se développant à l'adolescence et impliquées dans les fonctions cognitives supérieures, c'est-à-dire le cortex associatif hétéromodal.

Les caractéristiques des interrelations de ces régions et de leur implication dans la genèse de la schizophrénie restent à préciser. Cette hypothèse ne préjuge pas de l'importance respective des facteurs génétiques ou environnementaux dans la genèse des troubles.

En définitive, l'imagerie montre l'association de la schizophrénie avec des perturbations du développement cérébral. Ces informations récentes changent le regard porté sur cette affection, car elle ne peut être expliquée uniquement en termes de déviations des relations interpersonnelles ou sociales.

Il importe d'ailleurs moins de savoir si telle ou telle région du cerveau « explique la schizophrénie », ou « les hallucinations », que de décrire les ensembles de régions modulant une fonction cognitive élémentaire dont l'altération est liée à la présence de symptômes. Paradoxalement, c'est peut être dans le domaine des hallucinations, où l'on attendait le moins d'apports thérapeutiques tant elles paraissent empruntées de subjectivité, que des espoirs d'innovation à court terme sont ouverts grâce aux connaissances nouvelles issues de l'imagerie du fonctionnement cérébral. Et l'on peut

entrevoir non seulement des apports de la psychopharmacologie, mais aussi un raffinement des techniques électrophysiologiques.

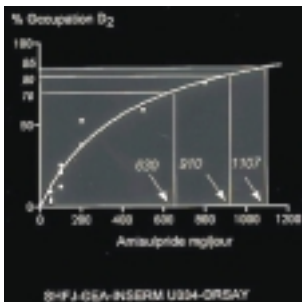
### *Psychopharmacologie in vivo. Vers une meilleure connaissance de l'action des médicaments psychotropes en situation thérapeutique réelle*

Le cerveau est l'organe cible de tous les médicaments prescrits dans les affections psychiatriques. L'évaluation *in vivo* du comportement des psychotropes dans le système nerveux central est un autre domaine d'application des techniques d'imagerie fonctionnelle. L'étude des neuroleptiques illustre bien l'apport de cette approche, mais des informations analogues pourraient être exposées pour les médicaments antidépresseurs ou anxiolytiques. Les neuroleptiques sont prescrits dans la **schizophrénie** le plus souvent pendant la majeure partie de la vie du patient. Bien que des informations concernant leur mode d'action et leur tolérance soient obtenues à partir de modèles animaux, les études en imagerie cérébrale apportent des informations utiles pour la logique de prescription de ces médicaments appelés « antipsychotiques » dans les pays anglo-saxons.

Ainsi, les caractéristiques de la relation entre la dose de neuroleptique administrée et de son interaction avec des récepteurs D2 montrent, qu'à faibles doses, de petites variations de posologie induisent d'importantes variations de l'occupation des récepteurs. Le prescripteur devrait donc modifier les doses administrées en procédant par petits paliers. Par contre, ceci n'est plus le cas pour des doses fortes, antiproductives, où des variations de posologie importantes induiront de moindres variations du blocage des récepteurs D2 (figure 8), le prescripteur peut modifier des doses en conséquence.

Les travaux d'évaluation *in vivo* du comportement des psychotropes dans le système nerveux central grâce aux techniques d'imagerie fonctionnelle contribuent donc à optimiser la logique de prescription du traitement pharmacologique des patients schizophrènes.

Figure 8 : Occupation des neurorécepteurs par un neuroleptique



Grâce à l'imagerie, il a été possible d'établir un graphique qui présente la relation entre l'occupation des récepteurs D2 striataux et la dose quotidienne d'amisulpride. Les flèches indiquent la dose du médicament (environ 100 mg/j) pour laquelle le risque d'effets indésirables est plus important et l'intervalle de doses (400 -900) où un effet thérapeutique sans effets indésirables, est probable.

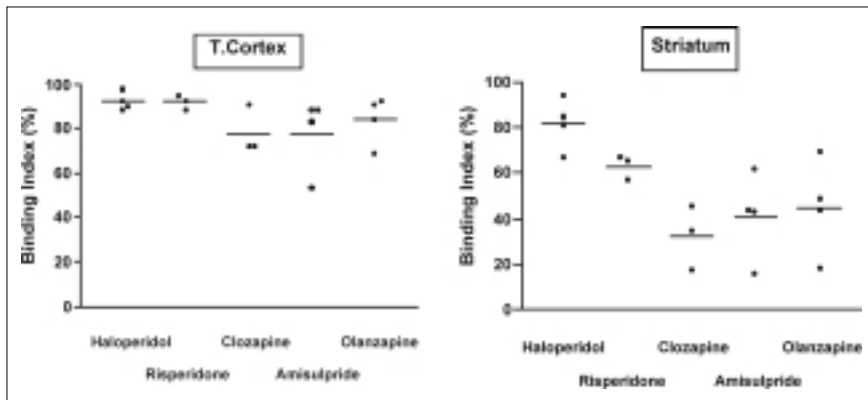
Étude : *Psychopharmacology*, 1996, 124 : 154 -158.

## Actions régionales des neuroleptiques

La mesure régionale des effets des neuroleptiques sur les récepteurs au cours d'un traitement réel paraissait un facteur important dans la connaissance du mécanisme d'action antipsychotique et des effets indésirables. Des techniques nouvelles d'imagerie ont permis la comparaison des principaux médicaments neuroleptiques commercialisés en France.

Le principal résultat est que les neuroleptiques atypiques induisent un blocage marqué des récepteurs dopaminergiques D2 dans les régions extrastriales, mais un blocage striatal moins important que le neuroleptique classique (figure 9). Ces résultats renforcent l'hypothèse de l'implication des systèmes dopaminergiques cortico-limbiques dans l'effet thérapeutique antipsychotique, et de l'implication des régions striales dans les effets indésirables. Ils démontrent aussi l'intérêt de ce type d'investigation pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'effets indésirables pour les nouvelles molécules en développement.

Figure 9 : Comparaison de plusieurs neuroleptiques



*Pourcentages d'occupation (Binding index %) des récepteurs dopaminergiques D2 dans le cortex temporal et le striatum pour des doses usuelles d'halopéridol et d'antipsychotiques atypiques plus récemment commercialisés, mesurés par TEP. Aux doses thérapeutiques usuelles, tous les neuroleptiques interfèrent nettement avec la transmission dopaminergique médiée par les récepteurs dopaminergiques D2 dans le cortex (à gauche) ; par contre, dans les noyaux gris centraux (striatum), les nouveaux neuroleptiques occupent plus faiblement ces récepteurs.*

Copyright : *British Journal of Psychiatry*, 2001, 179 : 503-508 ; et ERM 0205 Inserm – CEA SHFJ, Orsay.

Ceci peut rendre compte de la meilleure tolérance des nouveaux neuroleptiques : ils induisent moins d'effets moteurs indésirables comme de la rigidité ou des tremblements ; par ailleurs, la diminution de la transmission dopaminergique au niveau du cortex est un effet commun à tous les neuroleptiques qui pourrait donc être en rapport avec l'effet thérapeutique antipsychotique.

## ■ Apports de l'imagerie cérébrale dans d'autres affections psychiatriques

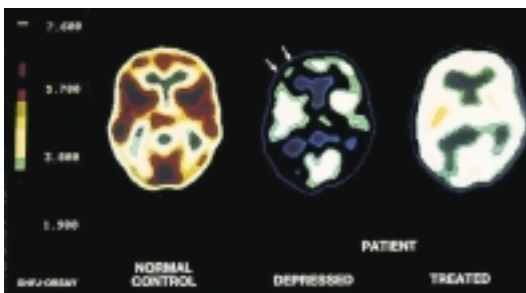
### *États dépressifs*

L'imagerie fonctionnelle ne saurait actuellement être utilisée dans le but d'établir un diagnostic qui repose par définition sur la clinique. Mais ces techniques permettent de rechercher les régions cérébrales dont les modifications d'activité sont concomitantes des syndromes dépressifs. Quelques exemples illustrent ces apports.

### Épisode dépressif et modifications transitoires de l'activité cérébrale

Une diminution globale du métabolisme cérébral du glucose (un indice de l'activité énergétique du cerveau) pouvant atteindre 25 % a été observée au cours d'accès dépressifs. Le niveau de consommation de glucose redevient normal lorsque les malades guérissent. Surajoutés à ces modifications globales, des changements du métabolisme régional ont été décrits ; ils portent surtout sur les régions frontales et jamais sur les cortex sensoriels primaires ou associatifs postérieurs. Plusieurs équipes ont ainsi signalé l'existence d'un hypométabolisme frontal gauche chez des patients souffrant d'une dépression majeure, modification qui a pu être rapportée à l'intensité du ralentissement dépressif (figure 10).

Figure 10 : État dépressif de type mélancolique



*Métabolisme régional du glucose quantifié en TEP.*

*À gauche, image obtenue chez un sujet témoin.*

*Au centre, chez un patient déprimé, le métabolisme est diminué dans l'ensemble de la coupe ; de plus, une hypofrontalité relative est plus marquée dans les régions préfrontales gauches (flèches).*

*À droite, après un mois de traitement antidépresseur efficace, l'asymétrie frontale disparaît, mais le métabolisme global reste plus bas que celui des témoins.*

Étude : *American Journal of Psychiatry*, 1990, 47 : 1313-1317.

Copyright : Équipe Inserm – CEA ERM 02-05 « Imagerie cérébrale en psychiatrie », Service Hospitalier Frédéric-Joliot, Orsay.

## Imagerie des systèmes de neurotransmission et recherche pharmacologique

Il est possible de localiser et de mesurer certaines dysfonctions neurochimiques au cours des troubles psychiatriques. Ces informations permettent des inférences pour la recherche pharmacologique, comme le montre un exemple de cette démarche dans les états dépressifs.

Les caractéristiques de la symptomatologie de l'état dépressif sont variables d'un patient à l'autre. Ainsi, chez certains, la fatigue, le ralentissement et une constance de l'humeur triste confinant à l'indifférence pour le reste des stimuli environnants sont particulièrement marqués. Chez d'autres, ce seront surtout l'impulsivité, la tendance au « passage à l'acte » et l'anxiété qui sont au premier plan. Les modifications des systèmes de transmission monoaminergiques <sup>1</sup> sont probablement différentes dans ces deux types de syndromes dépressifs en fonction des régions du cerveau.

Or, tous les médicaments antidépresseurs commercialisés agissent sur les neurotransmetteurs monoaminergiques même si, d'une molécule à l'autre, des différences existent dans la transmission nerveuse médiée par tel ou tel neurotransmetteur. Cependant, les dysfonctions des systèmes monoaminergiques varient probablement dans les régions du cerveau en fonction des formes cliniques de dépression. Il paraît donc illusoire de penser traiter tous les états dépressifs avec un seul type de médicament antidépresseur. La recherche pharmacologique pourrait bénéficier de ces informations, par exemple en étudiant les molécules ayant une action préférentielle dans la région hypothalamique chez les patients ayant une dysfonction à cet endroit du cerveau.

## Trouble de l'humeur et morphométrie cérébrale : recherche de facteurs de résistance aux traitements

Les états dépressifs sont le plus souvent considérés comme des états transitoires, favorisés par des facteurs déclenchant, souvent psychologiques, et généralement réversibles. Mais les modifications qui peuvent être mises en évidence ne sont pas toujours purement fonctionnelles. Les méthodes d'analyse d'images ont récemment suggéré des modifications plus durables de la structure du cerveau chez au moins une partie des patients. En effet, des diminutions du volume de matière grise dans des régions dites paralimbiques ont été signalées par plusieurs équipes de recherche en imagerie indépendantes. Or, les régions paralimbiques antérieures sont classiquement impliquées dans les fonctions émotionnelles. Ces résultats récents soulignent l'importance du « terrain » cérébral qui contribue peut-être à la pérennisation des troubles. Puisque des modifications de l'architecture des « régions émotionnelles » existent chez certains sujets, il devient logique

<sup>1</sup> C'est-à-dire des voies nerveuses dont l'activité est régulée par un nombre limité de substances chimiques : les monoamines. Ces voies nerveuses modulent la réactivité des régions du cerveau.

de rechercher si ces patients souffrent d'épisodes dépressifs particulièrement handicapants et peu sensibles aux thérapeutiques interpersonnelles.

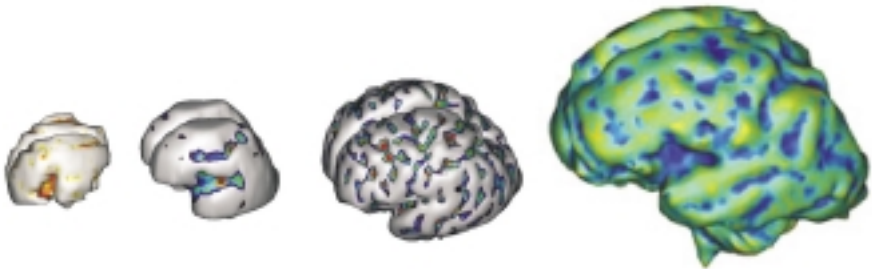
## *Autres affections psychiatriques*

La littérature scientifique internationale sur le sujet est en plein développement ; quelques points peuvent être soulignés.

### **Imagerie de la croissance et de la maturation cérébrale**

Plusieurs affections psychiatriques du jeune ont vraisemblablement un lien avec la construction du cerveau. Il est maintenant possible d'entreprendre la description de la maturation morphologique et fonctionnelle du cerveau humain depuis la période anténatale jusqu'à l'âge adulte. Quelques laboratoires étrangers ont des programmes de recherche sur ce sujet, et la manière dont les pathologies mentales interfèrent avec le développement cérébral est évidemment une clé de leur compréhension (figure 11).

Figure 11 : **Imagerie anténatale**



*Les zones colorées montrent le développement des plissements du cortex cérébral, à 24, 27, 32, et 36 semaines de grossesse (de gauche à droite). Il est aussi possible de « remonter » le déroulement de certains plissements à partir de l'IRM d'un adulte. On conçoit l'intérêt potentiel de cette démarche de recherche en imagerie pour le dépistage lors des grossesses à risque.*

Copyright : Cachia *et al.*, et Service Hospitalier Frédéric-Joliot, CEA et hôpital Necker, service de radio-pédiatrie et ERM 02 -05.

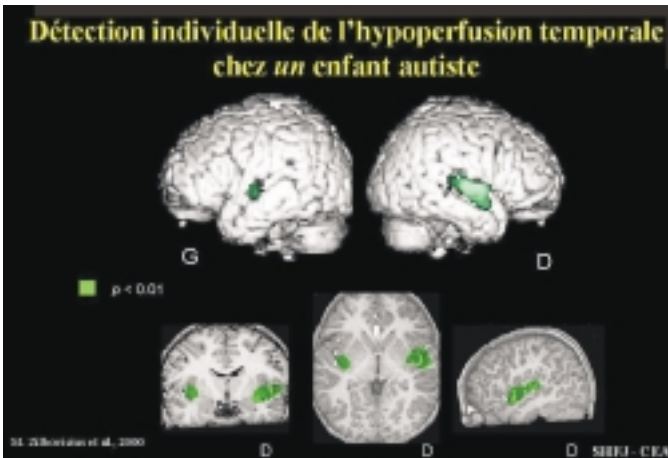
Des variations morphologiques régionales commencent à être décrites, chez le sujet normal, en particulier au cours de l'adolescence, où des diminutions régionales de la taille des régions cérébrales frontales pariétales ou sous-corticales sont contemporaines des acquisitions propres à cette période. Il ne serait donc pas surprenant que l'imagerie révèle des modifications cérébrales anatomiques au cours des troubles neurodéveloppementaux. Ainsi, 25 % des causes de retard mental qui interfèrent avec le

développement cérébral s'accompagnent d'altérations organiques détectables. Mais en l'absence de banques de données concernant les images de l'anatomie cérébrale et permettant les études statistiques nécessaires, il est encore trop tôt pour juger de la spécificité diagnostique des anomalies régionales.

Dans les affections relevant classiquement de la *psychiatrie de l'enfant*, les méthodes d'imagerie cérébrale transforment la compréhension de l'implication du cerveau dans les troubles mentaux.

- Ainsi, l'**autisme de l'enfant** est associé à des anomalies du fonctionnement cérébral : des diminutions de la taille du cervelet ont été mises en évidence dans plusieurs études, ainsi que des hypofonctionnements de régions temporales impliquées dans la perception et l'intégration auditives (figure 12).

Figure 12 : **Hypoactivité de la région temporale dans l'autisme de l'enfant**



Cette anomalie (en vert) a pu être détectée de façon individuelle dans 80 % des enfants autistes étudiés.

Source : Zilbovicius *et al.*, *Am J Psychiatry*, 2000, 157, 1988-93.

- Chez des adolescents et de jeunes adultes souffrant d'un trouble de l'apprentissage portant sur la lecture, la **dyslexie phonologique**, la forme d'une région du cerveau impliquée dans le traitement des mots (*planum temporale*) apparaît anormalement symétrique sur les IRM anatomiques. Des recherches sont encore nécessaires afin d'estimer la valeur de telles observations dans le dépistage de ce type de troubles.

- Dans le **trouble obsessionnel compulsif**, des diminutions de taille de régions situées au centre du cerveau (*putamen*, *thalamus*) ont été documentées. Lorsque les troubles obsessionnels ont un début infantojuvénile, il est



probable que le caractère répétitif, stéréotypé et chronique des obsessions et des compulsions soit lié à des anomalies du développement des régions impliquées dans le contrôle de la sélection des réponses comportementales, comme les cortex frontobasal et cingulaire, et que leurs relations fonctionnelles avec les noyaux gris centraux soient altérées. Des données récentes de notre équipe suggèrent une activité anormalement élevée des régions impliquées dans l'amplification de l'attention. Ces activités anormales varient avec la capacité des sujets à résister ou non aux symptômes.

- Dans le syndrome d'**hyperactivité de l'enfant** et de l'adolescent, des altérations de l'incorporation d'un précurseur des catécholamines, la 18F-DOPA, ont été signalées dans des régions du tronc cérébral et médio-frontales. Or, ce trouble peut être relativement amélioré par des stimulants du système dopaminergique, un neurotransmetteur catécholaminergique.
- Au cours des **troubles alimentaires**, en particulier lors des phases d'**anorexie mentale**, des « pseudoatrophies » peuvent être détectées sur les images de l'anatomie cérébrale. Initialement considérées comme réversibles lors de la correction des désordres nutritionnels, les méthodes plus récentes d'imagerie de la substance grise ne permettent plus d'être aussi affirmatif : il est possible qu'une partie des anorexiques n'aient pas une restitution « *ad integrum* » de leur matière grise, même après la reprise de l'alimentation et le retour à un poids normal.

## Toxicomanies

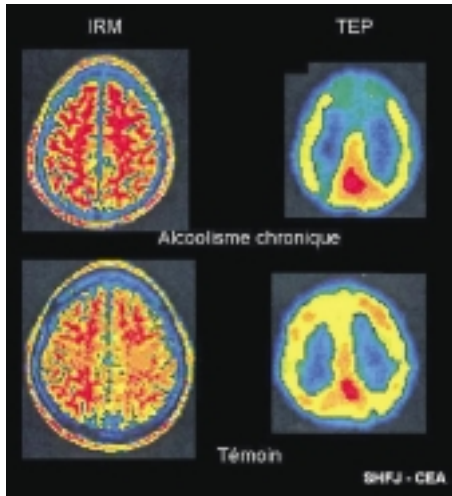
Les dépendances débutent dans la grande majorité des cas chez l'adolescent, mais l'on ignore complètement le retentissement de la prise répétée de substance sur le développement cérébral.

Malgré les difficultés méthodologiques rencontrées lors de l'étude des sujets dépendants dans un cadre expérimental et technique, les résultats obtenus rapportés dans la littérature scientifique permettent d'envisager les explorations par imagerie comme nécessaires et fiables pour mieux comprendre les phénomènes liés aux effets des produits et leurs retentissements comportementaux (figure 13).

Toutefois de nombreux aspects ne sont pas étudiés : par exemple, les modifications par les produits toxicomanogènes des activations cérébrales de régions engagées dans des activités mentales, ou bien les conséquences à long terme de l'intoxication par plusieurs drogues sur le fonctionnement ou sur la morphologie cérébrale.

L'exploration *in vivo* des aspects pharmacologiques et les modifications massives des systèmes de neurotransmission induites par ces produits peuvent dorénavant être abordés plus directement chez l'homme. Les techniques d'imagerie sont donc susceptibles d'apporter des informations originales et innovantes sur l'implication du cerveau humain dans le déterminisme des états de dépendance.

Figure 13 : Alcoolisme et imagerie



À gauche : coupes IRM anatomiques du cerveau d'un sujet alcoolique (en haut) et chez un témoin (en bas).

À droite : images de la consommation du glucose mesuré en TEP. Chez le sujet alcoolique sans signe neurologique, un hypométabolisme médio-frontal est visible bien que l'atrophie corticale anatomique soit modérée. Les anomalies fonctionnelles précèdent donc les modifications de l'anatomie, et sont présentes avant l'apparition de symptômes neurologiques.

Cliché : *Psychological Medicine*, 1998, 28 : 1939-48.

## ■ Conclusion

### L'approche cérébrale en psychiatrie : à partir des Plateformes de Recherche en Imagerie

Les interactions de plusieurs pathologies psychiatriques avec le développement et la maturation cérébrale semblent extrêmement probables, et l'imagerie est une clef pour les comprendre *in vivo*, de manière non invasive. La complexité des méthodologies mises en jeu (radiochimie, informatique et traitement du signal, test neuropsychologiques...) impose de recourir à des Plateformes de Recherche en Imagerie, qui peuvent rassembler toutes les compétences indispensables au maintien des recherches au meilleur niveau. En effet, les anomalies cérébrales détectables au cours des maladies mentales nécessitent les techniques les plus performantes.

Les affections pour lesquelles un apport de la recherche en imagerie cérébrale est prévisible dès à présent concernent plusieurs affections psychiatriques. Dans certaines pathologies fréquentes, la recherche devrait concerner la validité d'une demande plus systématique d'IRM anatomiques ayant une visée de diagnostic différentiel ou de bilan des conséquences du trouble. Il s'agit des cas de retards mentaux, de la dyslexie, de l'autisme, des épilepsies temporales, des épisodes psychotiques résistants aux traitements usuels, des états confusionnels persistants, des troubles alimentaires (anorexie) au-delà d'une certaine gravité de la dénutrition, de certains types de toxicomanies de l'adolescent.

Une recherche plus physiopathologique pourrait concerner les techniques d'imagerie anatomo-fonctionnelle dans plusieurs troubles. Les affections psychotiques (schizophrénies) ou dépressives sont déjà en cours d'exploration par l'imagerie anatomo-fonctionnelle chez l'adulte, mais ces affections se constituent souvent chez le grand enfant ou l'adolescent. L'étude des altérations ou des déviations de la maturation cérébrale régionale au cours de ces troubles est une étape indispensable à la connaissance de leur physiopathologie ; or, en France il n'existe pas de travaux d'imagerie au moment de leur installation chez le jeune.

Au cours des états dépressifs, l'exploration des systèmes de neurotransmission, et des facteurs de résistance aux traitements devraient être soutenus, à la recherche d'informations utiles pour l'adéquation des thérapeutiques.

Des altérations du fonctionnement cérébral et des fonctions cognitives ont été mises en évidence dans l'autisme, certains troubles anxieux comme le trouble obsessionnel compulsif, ou encore dans des troubles attentionnels de l'enfant. L'approfondissement des connaissances sur la maturation des systèmes neuro-cognitifs devrait contribuer à la recherche des mécanismes sous-tendant certains symptômes, plutôt qu'à expliciter un diagnostic. En ce sens, l'imagerie est susceptible de mettre en évidence des facteurs de vulnérabilité aux affections psychiatriques, ou de promouvoir l'innovation thérapeutique.

Une étape cruciale a été franchie récemment lorsqu'il est devenu possible de comparer quantitativement les données d'imagerie cérébrale d'un individu à celles d'un groupe. L'organisation de collections d'images digitalisées, obtenues au cours de la maturation cérébrale de sujets pathologiques, est techniquement réalisable, et conférerait une validité diagnostique aux comparaisons effectuées. Cette approche vaut pour tous les troubles psychiatriques de type neurodéveloppemental.

Enfin, l'évaluation dans le temps des modifications constatées en imagerie, et de leur évolution sous traitement, peut constituer un moyen de mesure objective des traitements utilisés. Des thérapeutiques plus spécifiques d'ensembles – ou de réseaux – de régions cérébrales pourront ainsi être recherchées. Ces efforts de recherche se situent donc à un niveau tout à fait complémentaire des approches visant à mieux situer les troubles psychopathologiques dans l'histoire et l'environnement des patients.

## Bibliographie

- ARTIGES E., MARTINOT J.-L., VERDYS M., ATTAR-LEVY D., MAZOYER B. et coll., « Altered hemispheric functional dominance during word generation in negative schizophrenia », *Schizophrenia Bulletin*, 2000a, 26 : 711-723.
- ARTIGES E., SALAMÉ P., RECASENS C., POLINE J.-B., ATTAR-LEVY D., DE LA RAILLÈRE A., PAILLÈRE-MARTINOT M.-L., DANION J.-M., MARTINOT J.-L., « The working memory control component in patients with schizophrenia : a PET study with random generation », *American Journal of Psychiatry*, 2000 157 : 1517-9.
- BERTHOZ S., ARTIGES E., VAN DE MOORTELE P.-F., POLINE J.-B., ROUQUETTE S., CONSOLI S.-M., MARTINOT J.-L., « Effect of impaired recognition and expression of emotions on frontocingulate cortices : an fMRI study of men with alexithymia », *Am J Psychiatry*, 2002, 159 : 961-7.
- BODDAERT N., BELIN P., CHABANE N., POLINE J.-B., BARTHELEMY C., MOUREN-SIMEONI M.-C., BRUNELLE F., SAMSON Y., ZILBOVICIUS M., « Perception of complex sounds : abnormal pattern of cortical activation in autism », *Am J Psychiatry*, 2003, 160 : 2057-60.
- BODDAERT N., DE LEERSNYDER H., BOURGEOIS M., MUNNICH A., BRUNELLE F., ZILBOVICIUS M., « Anatomical and functional brain imaging evidence of lenticulo-insular anomalies in Smith Magenis syndrome », *Neuroimage*, in press.
- CACHIA A., MANGIN J.-F., RIVIERE D., KHERIF F., BODDAERT N., ANDRADE A., PAPADOPOULOS-ORFANOS D., POLINE J.-B., BLOCH I., ZILBOVICIUS M., SONIGO P., BRUNELLE F., REGIS J., « Related Articles, Links Abstract A primal sketch of the cortex mean curvature : a morphogenesis based approach to study the variability of the folding patterns », *IEEE Trans Med Imaging*, 2003, 22 : 754-65.
- CACHIA A., MANGIN J.-F., RIVIERE D., PAPADOPOULOS-ORFANOS D., KHERIF F., BLOCH I., REGIS J., « A generic framework for the parcellation of the cortical surface into gyri using geodesic Voronoi diagrams », *Med Image Anal*, 2003, 7 : 403-16.
- CHAWLA D., REES G., FRISTON K.J., « The physiological basis of attentional modulation in extrastriate visual areas », *Nature Neuroscience*, 1999, 2 : 671-676.
- DEHAENE S., ARTIGES E., NACCACHE L., MARTELLI C., VIARD A., SCHURHOFF F., RECASENS C., MARTINOT M.-L., LEBOYER M., MARTINOT J.-L., « Conscious and subliminal conflicts in normal subjects and patients with schizophrenia : the role of the anterior cingulate », *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 : 13722-7.
- GALDERISI S., VITA A., ROSSI A., STRATTA P., LEONARDI M. et coll., « Qualitative mri findings in patients with schizophrenia : a controlled study », *Psychiatry Res*, 2000, 98 : 117-26.
- HOFFMAN R.E., BOUTROS N.N., HU S., BERMAN R.M., KRISTAL J.H., CHARNEY D.S., « Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia », *Lancet*, 2000, 355 : 1073-1075.
- HOFFMAN R.E., HAWKINS K.A., GUEORGUEVA R., BOUTROS N.N., RACHID F., CARROLL K., KRISTAL J.H., « Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations », *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60 : 49-56.

LE PROVOST J.-B., BARTRES-FAZ D., PAILLÈRE-MARTINOT M.-L., ARTIGES E., PAPPATA S., RECASSENS C., PEREZ-GOMEZ M., BERNARDO M., BAEZA I., BAYLE F., MARTINOT J.-L., « Paracingulate sulcus morphology in men with early-onset schizophrenia », *British J Psychiatry*, 2003, 182 : 228-232.

PAILLÈRE-MARTINOT M.-L., BRAGULAT V., ARTIGES E., DOLLÉ F., JOUVENT R., MARTINOT J.-L., « Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with psychomotor retardation », *Am J Psychiatry*, 2001, 158 : 314-6.

RAPOPORT J.-L., GIEDD J.-N., BLUMENTHAL J., HAMBURGER S., JEFFRIES N. et coll., « Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia : alongitudinal magnetic resonance imaging study », *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56 : 649-654.

SILBERSWEIG D.A., STERN E., FRITH C.D., CAHILL C., HOLMES A. et coll., « A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia », *Nature*, 1995, 378 : 176-179.

WOODRUFF P., BRAMMER M., MELLERS J., WRIGHT I., BULLMORE S. et coll., « Auditory hallucinations and perception of external speech », *Lancet*, 1995, 346 : 1035-1036.

WRIGHT I.C., RABE-HESKETH S., WOODRUFF P., DAVID A., MURRAY R.M. et coll., « Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia », *Am J Psychiatry*, 2000, 157 : 16-25.

XIBERAS X., MARTINOT J.-L., MALLET L., ARTIGES E., CANAL M. *et al.*, (2001a), « In vivo extrastriatal and striatal D2 dopamine receptor blockade by amisulpride in schizophrenia », *J Clin Psychopharmacol*, 21 : 207-14.

XIBERAS X., MARTINOT J.-L., MALLET L., ARTIGES E., CANAL M., LOC'H C., MAZIERE B., PAILLÈRE-MARTINOT M.-L., « In vivo extrastriatal and striatal D2 dopamine receptor blockade by amisulpride in schizophrenia », *J Clin Psychopharmacol*, 2001, 21 : 207-14.

XIBERAS X., MARTINOT J.-L., MALLET L., ARTIGES E., LOC'H C. *et al.*, (2001b), « Extrastriatal and striatal D (2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia », *Br J Psychiatry*, 179 : 503-8.