

DOSSIER  
SANTÉ MENTALE

# Comprendre les troubles psychiques

PAR SYLVIE RIVIÈRE

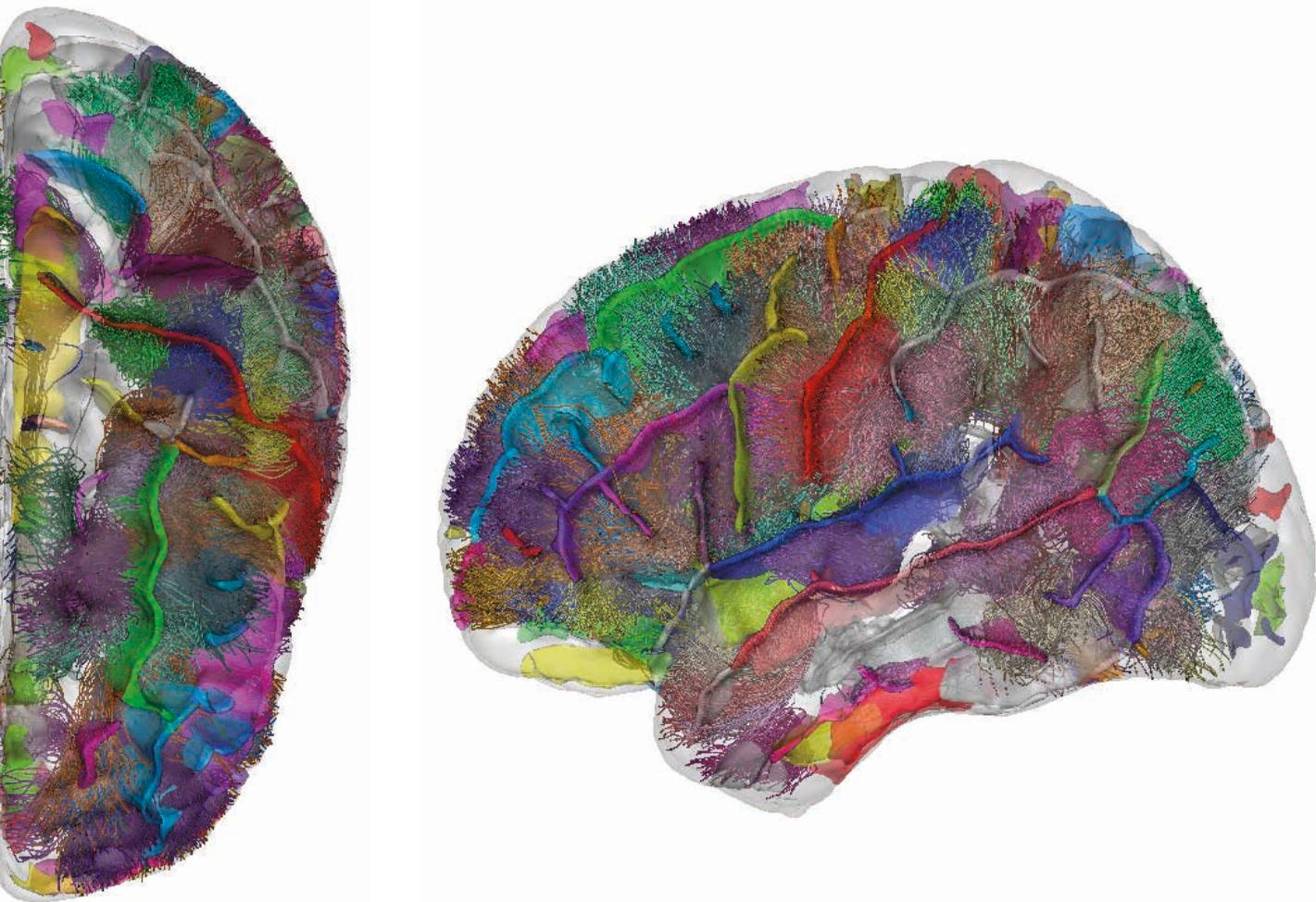


## Ci-dessus

Atlas d'une centaine de faisceaux courts reliant entre elles des régions adjacentes du cerveau.

(NeuroSpin/Université de Conception-Chili)

© Guevara, Poupon, Mangin/CEA



Un Français sur cinq est atteint par une maladie mentale. Malgré cette forte prévalence, ces pathologies sont très mal comprises, et beaucoup reste à faire sur leur prise en charge. Face à cette problématique, la recherche avance. Avec de belles promesses à venir, dans le diagnostic précoce et les thérapies préventives, ou encore dans la personnalisation des traitements.

« *La psychiatrie ne sera plus le parent pauvre de la médecine* », c'est en ces termes qu'Agnès Buzyn, alors ministre des Solidarités et de la Santé, a présenté en juin 2018 la feuille de route pour la santé mentale et la psychiatrie. Trente-sept mesures y sont déclinées, essentiellement axées sur l'amélioration des conditions de vie, l'accompagnement et l'accès aux soins des personnes souffrant de troubles psychiques. La recherche n'est pas en reste et fait l'objet de l'action n° 30.

#### **Des mécanismes biologiques encore très mal connus**

Car le constat est alarmant : les troubles psychiques se situent au troisième rang des maladies les plus fréquentes, après le cancer et les affections cardio-vasculaires. Cet ensemble de pathologies diverses, allant

des troubles anxieux à la schizophrénie, est aussi la première cause d'arrêts maladie et le premier poste de dépenses par pathologie. Un contexte aggravé par des diagnostics souvent très tardifs et des interventions précoces insuffisantes. En cause, des mécanismes biologiques encore très mal connus, même si de grands progrès ont été accomplis ces dernières années. Ces pathologies sont en effet complexes, très hétérogènes et ont des origines multifactorielles. Elles résultent le plus souvent d'une interaction entre un terrain génétique de susceptibilité et des facteurs environnementaux aggravants (infection maternelle pendant la grossesse, traumatismes psychologiques durant l'enfance, pollution, etc.). Josselin Houenou, psychiatre à l'hôpital universitaire Henri-Mondor et au Centre NeuroSpin du CEA, ajoute : « *Nous sommes tous convaincus* →



© Shutterstock/antiodiaz

## Les biomarqueurs associés aux signes cliniques ouvriront la voie à de nouvelles perspectives dans le diagnostic et le pronostic d'évolution des troubles autistiques.

*que derrière l'autisme, et c'est aussi vrai pour les autres troubles, se cachent plusieurs maladies bien distinctes, qui partagent les mêmes symptômes, mais qui auraient des origines tout à fait différentes. Clarifier ces questions aurait des conséquences importantes dans la prise en charge des patients, mais aussi dans la mise en œuvre des essais*

*cliniques.* » Il poursuit : « *Aujourd'hui, nous ne disposons que de critères cliniques et donc empiriques, uniquement issus de l'analyse du comportement du patient, pour diagnostiquer ces maladies. Cela pose un problème de subjectivité.* »

### Vers l'émergence de biomarqueurs

La recherche se concentre donc sur l'identification de biomarqueurs clairs et précis, dans le sang, les gènes, ou encore dans la structure du cerveau... Et le CEA entend bien relever le défi pour trois pathologies majeures que sont les troubles bipolaires, la schizophrénie et les troubles du spectre autistique. Des travaux qu'il ne mène pas seul, mais en collaboration avec des hôpitaux et d'autres instituts de recherche français, voire étrangers. Citons notamment l'hôpital universitaire Henri-Mondor, la

Fondation FondaMental, l'Inserm et l'Institut Pasteur. Au sein de ces projets collaboratifs, les équipes du CEA apportent leur expertise en imagerie cérébrale. Les IRM à haut champ de NeuroSpin offrent en effet la possibilité de plonger au plus profond du cerveau et de « voir » les anomalies, si elles existent, siégeant dans les cerveaux des malades. Comme l'explique Josselin Houenou, « *nous recherchons à la fois des biomarqueurs liés au fonctionnement du cerveau, et anatomiques, comme un changement de volume dans une région cérébrale* ». La recherche de marqueurs de l'inflammation, qu'ils soient sanguins ou cérébraux, est une autre piste, en plein essor. Les dernières avancées de la recherche font en effet état d'une légère inflammation chronique, présente dans la plupart des troubles psychiques. Certaines études, par

exemple sur la schizophrénie, ont même montré que l'inflammation était associée à des déficits cognitifs plus prononcés et à des scores de fonctionnement intellectuel général plus bas.

### Croiser marqueurs et signes cliniques

Pour les chercheurs, le graal serait de réussir à associer tous ces biomarqueurs – sanguins, imagerie cérébrale, données génomiques – aux signes cliniques pour gagner en finesse d'analyse. De nombreux projets en ce sens sont en cours. Seuls ou combinés, ces indices ouvriront la voie à de nouvelles perspectives dans le diagnostic précoce et le pronostic d'évolution de la pathologie ; dans l'identification plus fine des différentes formes cliniques ; dans la prédiction de la bonne ou mauvaise réponse à un traitement... Ces pistes aideront les praticiens à répondre à une foule de questions pratiques : qui parmi des sujets à haut risque développera tel syndrome ? Quelle maladie doit-on suspecter face à un premier épisode psychotique ? Quel traitement sera le plus approprié pour tel malade ?

### Une avalanche de données

Toutes ces études génèrent des quantités de données qui croissent à un rythme exponentiel et gagnent en complexité. Elles s'appuient sur des cohortes de patients de plus en plus vastes, dont le suivi sur plusieurs années nécessite une actualisation constante des données et d'importants moyens humains et financiers. Jusqu'à peu cantonnées à une trentaine, voire une centaine d'individus, elles avoisinent aujourd'hui le millier de sujets. Comme l'explique Jean-François Mangin, spécialiste en analyse d'images à NeuroSpin, « *ce qui donne de la robustesse aux résultats, c'est la puissance de la statistique. Elle repose sur des effectifs les plus larges possibles, apportés par les grands ensembles de patients* ». Exemple avec la cohorte Enigma, la plus grosse étude jamais réalisée sur les troubles bipolaires. Elle rassemble, sur plus de dix ans, les données en IRM de 1400 malades et de 1500 sujets sains, collectées via 26 études différentes dans le monde. Avec ces masses de données vertigineuses qu'il faut recueillir et analyser, la recherche sur les troubles psychiques est elle aussi entrée de plain-pied dans l'ère du big data et de l'intelligence artificielle. ●

### REPÈRES



1 Européen sur 4 touché par des troubles psychiques au cours de sa vie

### 2,4 millions

nombre de Français pris en charge en établissement de santé (en 2015)



1 Français sur 5 atteint par une maladie mentale

### 109 milliards d'€

coût économique et social des troubles mentaux par an en France, dont 19,3 milliards pour l'assurance maladie

### LEXIQUE

#### Biomarqueur

Donnée biologique mesurée et évaluée comme étant un indicateur d'une pathologie, ou d'une réponse à un traitement.

#### IRM

Imagerie par résonance magnétique.

#### Page de gauche

Séance de prise en charge d'un jeune autiste par thérapie comportementale.



#### Ci-contre

IRM 7 teslas de NeuroSpin, utilisé pour étudier les anomalies cérébrales.



#### NeuroSpin

Infrastructure de recherche en neuro-imagerie, au CEA-Joliot (Saclay).

### FOCUS

# 3 troubles psychiatriques chroniques

## TROUBLE BIPOLAIRE

Alternance d'épisodes dépressifs sévères et d'excitation maniaque. Il touche 1% de la population et débute le plus souvent entre 15 et 30 ans.

## SCHIZOPHRÉNIE

Association de symptômes dits positifs (idées délirantes et hallucinations) ; négatifs (troubles dans les interactions sociales ; troubles cognitifs : altération de la motivation, mémoire, attention, planification de tâches...) ; et de désorganisation (perte du fil conducteur logique de la pensée). La schizophrénie touche 1% de la population et débute vers la fin de l'adolescence.

## TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (TSA)

Troubles de la communication et des interactions sociales (langage et communication non verbale) ; troubles du comportement (focalisation sur des sujets d'intérêt très restreints et comportements moteurs répétés). Autres symptômes éventuels : retard mental, épilepsie, etc. Les TSA touchent 1% de la population et débutent dans les tout premiers mois de vie.



## LEXIQUE

Connexions cérébrales

Faisceaux d'axones (prolongement des corps cellulaires des neurones) entre deux groupes de neurones, permettant le passage de l'information.

Amygdale

Petite structure du cerveau en forme d'amande, impliquée dans le décodage des émotions. Elle est présente en double exemplaire (une dans chaque hémisphère).

Hippocampe

Petite structure du cerveau localisée dans chaque hémisphère. C'est l'un des centres de la mémoire, et notamment de la mémoire épisodique, qui lie chaque événement mémorisé à un contexte temporel et spatial.

Cortex

Fine pellicule (quelques mm d'épaisseur) située en périphérie du cerveau, dans laquelle sont regroupés les corps des neurones.

Ci-dessous

Chez les schizophrènes, l'organisation interne des faisceaux courts (ici visualisée) est en partie différente de celle prévalant chez les sujets sains.

# Sonder le cerveau

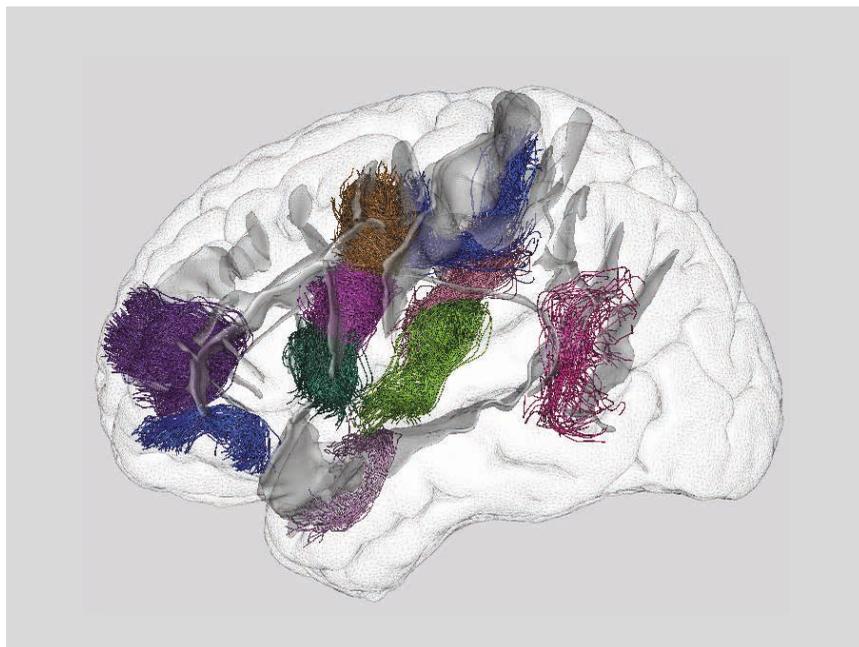
La neuro-imagerie, et notamment l'IRM, est aujourd'hui la meilleure manière non invasive d'aborder l'anatomie et le fonctionnement du cerveau. Elle révèle des anomalies cérébrales chez les sujets atteints de troubles psychiques, comme des altérations dans les connexions reliant les différentes zones du cerveau.

Les troubles psychiatriques ont leurs propres signatures cérébrales. Les dysfonctionnements génétiques ou encore l'interaction avec un environnement défavorable laissent en effet une empreinte sur l'anatomie des régions du cerveau et sur leur fonctionnement. Ce sont ces traces, même les plus ténues, que les chercheurs de NeuroSpin traquent, au moyen des dif-

férentes techniques d'IRM cérébrales : IRM anatomique, IRM de diffusion (elle dévoile les réseaux de connexions entre les régions du cerveau) et IRM fonctionnelle (qui permet de « voir » les zones cérébrales sollicitées par une action mentale). Ces études sont menées en comparant les images obtenues chez des personnes malades avec celles acquises chez des sujets sains.

## Des connexions altérées chez les bipolaires...

L'imagerie a ainsi révélé plusieurs anomalies dans les connexions entre régions cérébrales. Chez les patients atteints de troubles bipolaires, elles se concentrent dans les aires de traitement des émotions. Dans un cerveau sain, face à une stimulation émotionnelle – comme un danger soudain –, l'amygdale et l'hippocampe s'activent fortement et de manière automatique, en une réaction réflexe. Le cortex préfrontal, participant au réseau de régulation volontaire des émotions, intervient dans un second temps, analyse le danger et module l'activité de l'amygdale si nécessaire. « Nos travaux en IRM de diffusion ont révélé une altération de la qualité des connexions entre les neurones des régions de traitement automatique des émotions et ceux du cortex préfrontal », commente Josselin Houenou. À ces anomalies s'ajoute





### Ci-contre

Atlas répertoriant plusieurs centaines de faisceaux courts du cerveau (NeuroSpin-Université Aix-Marseille-Université de Conception).  
© N. Labra-Avila, F. Poupon, C. Poupon, J-F Mangin/CEA



une augmentation du volume de l'amygdale et de l'hippocampe, et une diminution de celui du cortex préfrontal. *« Ces indices pourraient en toute logique expliquer à la fois la difficulté de ces patients à réguler leurs émotions, liée à l'altération des connexions avec le cortex préfrontal, et leur hyperactivité émotionnelle, due à un rôle prédominant de l'amygdale. »*

### ... et chez les schizophrènes

Chez les schizophrènes, le tableau est plus sombre. Toutes les régions du cerveau ont un volume diminué, et la connectivité entre elles est globalement altérée. *« Jusqu'à présent, les études ont porté sur les connexions longues, traversant le cerveau, tout simplement parce qu'elles sont plus aisées à visualiser en IRM de diffusion »,* précise le psychiatre. Qu'en est-il des nombreuses connexions courtes, situées en périphérie du cerveau, qui relient entre elles des régions voisines du cortex ? L'atlas conçu à NeuroSpin a apporté une réponse inédite. Véritable innovation, il répertorie, à partir d'images obtenues par IRM de diffusion, une centaine de connexions courtes entre régions adjacentes du cortex. *« Nous avons ainsi montré que la connectivité dans les faisceaux courts était elle aussi altérée en cas de schizophrénie, ce qui complète la théorie actuelle sur la connectivité longue*

*distance (faisceaux longs). »* Ce même atlas a permis d'explorer le cerveau de patients atteints de troubles du spectre autistique (TSA). Avec un résultat étonnant, allant à l'encontre de la théorie dominante ! Contre toute attente, l'étude a montré que la connectivité courte distance était diminuée dans les TSA. *« Ce qui est intéressant, c'est que la qualité des faisceaux courts est très corrélée à la situation clinique des patients. Plus ils ont des difficultés, notamment dans les interactions sociales et l'empathie, plus la connectivité courte distance est diminuée. »* Or, la communauté scientifique avait jusque-là admis l'hypothèse inverse, basée sur une connectivité courte augmentée, associée à un déficit de connexions longues.

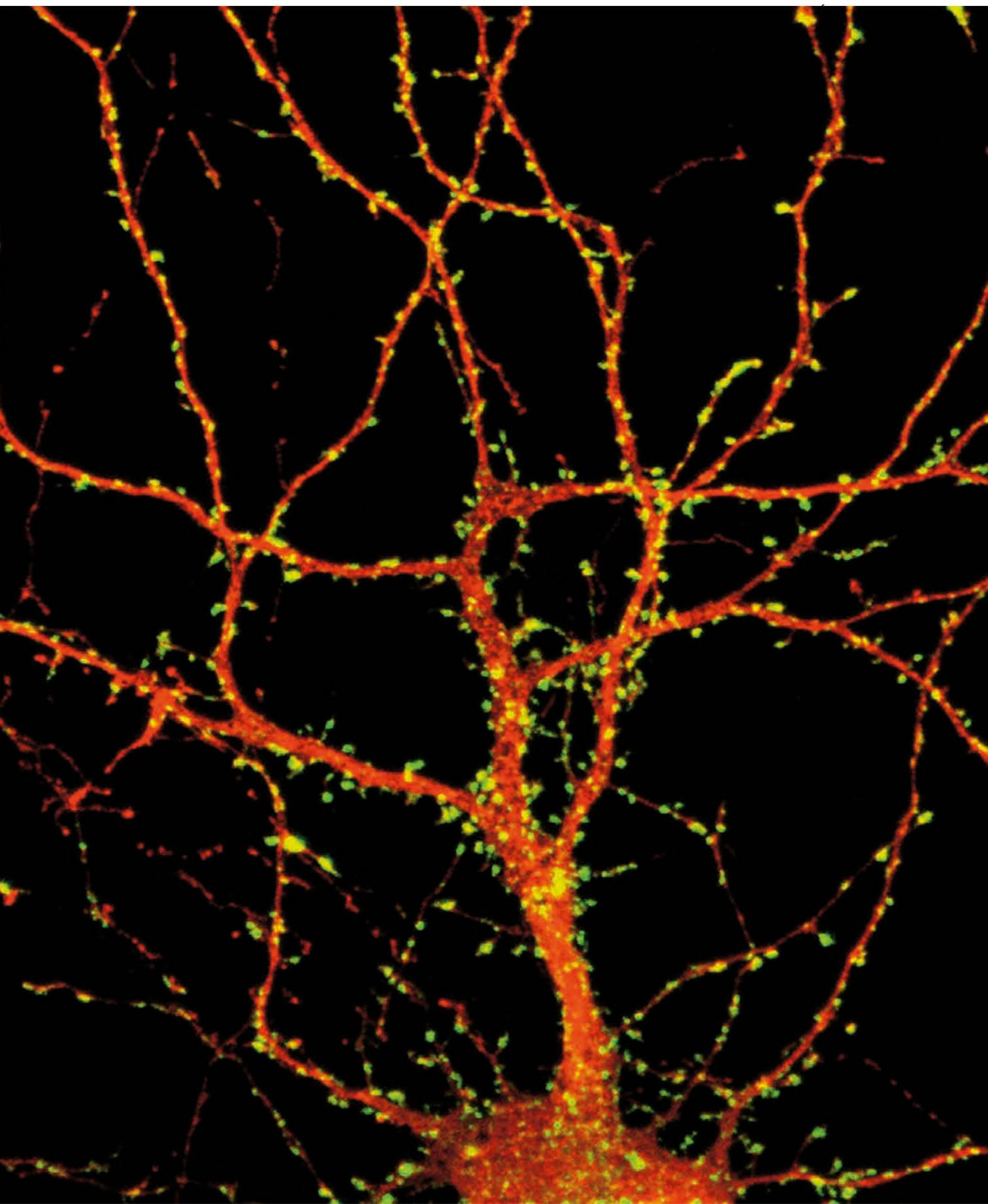
### Des théories sur les TSA bousculées

Sur ces observations, un modèle théorique de compréhension de la maladie avait d'ailleurs été élaboré, expliquant certains symptômes, comme les défauts d'attention sociale et la concentration sur trop de détails à la fois. Comme si les informations reçues par le cerveau restaient bloquées dans des boucles de connexions locales, trop importantes, au lieu d'être envoyées, via les faisceaux longs, dans d'autres régions cérébrales pour y être traitées. Il semble donc que ce ne soit pas

le cas. Ce résultat inattendu, s'il rebat les cartes des mécanismes des TSA, pourrait aussi ouvrir la voie à l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques, comme la stimulation magnétique transcrânienne. La technique, qui consiste à soumettre le cerveau à un petit champ magnétique, pourrait en effet être explorée pour stimuler ces zones localisées en périphérie du cerveau.

### Le cervelet impliqué

Les chercheurs sont aussi allés enquêter du côté du cervelet. Cette petite structure, logée à la base du cerveau, contient 50 % des neurones cérébraux. Connue pour son rôle crucial dans la coordination motrice, il participe aussi à de nombreux processus cognitifs et émotionnels. *« Chez les schizophrènes comme chez les autistes, cette zone impliquée dans les fonctions cognitives est diminuée en volume, commente Josselin Houenou. Chez les autistes, nous avons même établi un lien entre ce volume et le temps de fixation du regard sur les yeux de l'interlocuteur, altéré chez ces patients. »* Ces découvertes, qui relient des caractéristiques morphologiques du cerveau à des signes cliniques, sont à l'origine de plusieurs essais cliniques majeurs, explorant des voies thérapeutiques. Les premiers résultats sont attendus d'ici cinq ans. ●





## « On dénombre plus de 500 gènes associés à l'autisme... »

Jean-François Deleuze  
Directeur du CNRGH

### LEXIQUE

#### Séquençage

Procédé utilisé pour déterminer l'ordre des bases dans l'ADN ou l'ARN. Ces bases constituent les briques élémentaires de l'ADN.

#### Exome

Partie du génome (environ 5%) contenant les gènes.

#### ARN

Acide ribonucléique; intervient dans l'expression de l'information portée par l'ADN.



#### Page de gauche

Microscopie d'un neurone.

En jaune : les synapses, points de contacts établis avec d'autres neurones.

© Institut Pasteur/Christelle Durand

# La piste génétique

**Dirigé par Jean-François Deleuze, le CNRGH explore la composante génétique d'un vaste panel de maladies humaines, avec des techniques de séquençage de génome à haut débit comptant parmi les plus performantes en France. Interview.**

### Quels sont vos objectifs de recherche sur les maladies psychiatriques ?

Les experts sont aujourd'hui unanimes pour reconnaître la forte implication des facteurs génétiques dans ces maladies. Nos travaux contribuent à en dessiner les contours. Nous cherchons donc à identifier les gènes dont les variants, dus à des mutations, concourent à l'émergence de ces troubles dans un environnement donné. Nous tentons aussi d'identifier les gènes impliqués dans la réponse aux traitements, qui peuvent être tout à fait différents de ceux associés aux maladies, comme un problème d'absorption du médicament par exemple. Ces variants génétiques sont des biomarqueurs de diagnostic ou de la réponse thérapeutique.

### Il semble qu'un grand nombre de gènes soient impliqués...

Ces maladies sont souvent polygéniques. Elles impliquent parfois plus d'une centaine de gènes dont la variation individuelle a probablement peu d'effet. La combinaison de multiples variations augmenterait en revanche le risque de provoquer la pathologie. Par exemple, dans la schizophrénie, une récente analyse de la littérature a dénombré près de 200 gènes, plus ou moins fortement associés à la maladie. Cette polygénie va de pair avec la très grande hétérogénéité de ces pathologies. Nos recherches vont donc aussi nous aider à mettre en évidence des sous-catégories dans chaque syndrome.

### À quelles avancées votre unité a-t-elle contribué ?

Nous participons par exemple à d'importantes recherches sur les gènes impliqués dans les troubles du spectre autistique. L'un de ces programmes a consisté à séquencer

plus de 600 exomes de patients atteints de TSA. Ce travail gigantesque a abouti à la découverte de nombreux gènes. Le plus souvent, ils semblent être impliqués dans la formation ou le fonctionnement des synapses, ces points de contact entre les neurones, qui permettent le passage de l'information.

Nous démarrons actuellement une autre étude, de plus grande ampleur, dans laquelle nous allons séquencer les génomes complets de 1000 malades, qui seront comparés avec les 1000 génomes d'individus sains de notre base de données. Mais aujourd'hui, il s'agit de dépasser la logique du catalogue de gènes.

On en dénombre plus de 500 associés à l'autisme ! L'enjeu, c'est d'arriver à les relier aux symptômes des patients. Au CNRGH, nous essayons donc de les classer dans des grandes voies communes biologiques, et de comprendre comment ils interagissent les uns avec les autres.

### Vous évoquiez également des gènes de réponse au traitement...

Identifier de tels marqueurs permettrait au praticien de cibler le traitement le plus pertinent dès les premiers symptômes. Et ce n'est pas toujours le cas aujourd'hui ; tous les patients ne répondent pas de la même manière au médicament choisi. Arriver à prédire cette réponse, notamment *via* une simple analyse sanguine, serait une avancée considérable. C'est l'objectif du projet européen Optimise, conduit sur une cohorte d'environ 200 jeunes adultes présentant les premiers symptômes de la schizophrénie. Nous avons pour cela collecté et séquencé les ARN totaux présents dans le sang de sujets malades, sous traitement et non traités, et dans celui de sujets contrôles. Ceux-ci nous donnent une image de l'ensemble des gènes exprimés à un moment donné. Il semble que le profil d'expression d'un certain nombre de gènes soit en corrélation directe avec la qualité de la réponse future au traitement. Lorsque l'on combine des données cliniques à ces données génétiques, la prédiction de la réponse au traitement atteint presque les 80% ! C'est un résultat très encourageant. ●



CNRGH

Centre national de recherche en génomique humaine (CEA-Jacob).



© L.Godard/CEA

### ➤ Ci-dessus

Les imageurs TEP-IRM du SHFJ sont aussi sollicités dans certains essais cliniques. Ici, interprétation des images cérébrales.

### LEXIQUE

#### EEG

L'électro-encéphalogramme mesure les minuscules courants électriques qui parcourent le cortex, au moyen d'électrodes posées sur la tête.

#### TEP

Tomographie par émission de positons.



#### SHFJ

Service hospitalier  
Frédéric Joliot (CEA-Joliot).

## Autour des traitements

*In fine*, l'enjeu pour la recherche est la thérapeutique. Les psychothérapies, centrales pour les malades, continuent à être améliorées. Tout comme les traitements et la compréhension de leurs mécanismes d'action, explorés par les équipes du CEA.

« Le lithium, par exemple, est le traitement le plus efficace du trouble bipolaire depuis 70 ans. Mais on ne connaît toujours pas son mode opératoire ! », avoue Josselin Houenou. Plusieurs études, dans lesquelles les équipes du CEA sont fortement impliquées, tentent de lever le voile. Le suivi des 1500

patients de la cohorte Enigma a notamment montré que le traitement par lithium améliorerait sensiblement la connectivité entre les deux régions cérébrales de contrôle des émotions, à savoir l'amygdale et le cortex préfrontal. Les mêmes patients sous lithium ont également plus de connexions courtes entre neurones du cortex, liées à un plus grand nombre de synapses, suggérant un effet direct du lithium sur la plasticité du cerveau. « Avec ce type de résultat, nous commençons à mieux comprendre l'effet des traitements », ajoute le psychiatre.

### Prédire la réponse au lithium

Une partie des patients reste cependant peu sensible au lithium. Trouver des biomarqueurs qui pourraient aider à prédire la bonne ou mauvaise réponse à cet élément ferait gagner un temps considérable dans la prise en charge des malades. C'est précisément l'objectif de l'essai clinique européen RLink lancé il y a un an, avec 300 patients sous lithium suivis pendant deux ans sur vingt sites européens. L'idée est de collecter un maximum d'informations médicales : tests cognitifs, sanguins, ADN, ARN, IRM... pour élaborer, par des techniques d'appren-

tissage automatique (*lire ci-contre*), un algorithme capable de prédire la réponse au traitement à partir des données d'entrée concernant le malade. « *Au sein de RLink, nous pilotons tout le volet analyse de données et machine learning* », précise Édouard Duchesnay, spécialiste en développement d'algorithmes de *machine learning* à NeuroSpin. C'est aussi le cas dans le vaste projet français PsyCare, dédié aux psychoses (dont fait partie la schizophrénie). Une quinzaine de partenaires, pilotés par l'hôpital Sainte-Anne, sont mobilisés pour trouver des marqueurs prédictifs de l'évolution vers la maladie – l'idée étant de faciliter la détection précoce – et identifier les cibles thérapeutiques correspondantes.

### Apprendre à réguler son amygdale

Josselin Houenou évoque une autre piste. « *L'hyperactivation de l'amygdale chez les patients atteints de troubles bipolaires nous a incités à débiter un essai clinique de neurofeedback.* » La méthode consiste à montrer en temps réel à des patients l'activité de leur amygdale en IRM fonctionnelle, sous forme d'un petit thermomètre, pour qu'ils apprennent à la contrôler. Avec une difficulté technique majeure, celle du traitement du signal, qui doit être ultrarapide. « *Nous avons collaboré avec les équipes méthodologiques de NeuroSpin pour élaborer un algorithme spécifique. Le résultat délivré en une seconde n'est certes pas très détaillé, mais reste suffisant pour l'exercice* », commente le psychiatre. À terme, si la méthode fonctionne, les chercheurs opéreraient pour un neurofeedback en EEG, beaucoup moins lourd à mettre en œuvre en routine.

### Décélérer l'inflammation cérébrale

La voie de l'inflammation chronique, suspectée dans la plupart de ces troubles, est elle aussi explorée. « *Avec le SHFJ, et l'utilisation d'un traceur biologique suivi par TEP, nous testons si la présence de marqueurs de l'inflammation cérébrale chez des sujets schizophrènes est corrélée avec celle de marqueurs de l'inflammation dans le sang* », explique Josselin Houenou. Autrement dit, est-ce qu'une simple prise de sang pourrait renseigner sur une inflammation cérébrale ? Si tel est le cas, ce geste simple permettrait de choisir les patients susceptibles de recevoir des anti-inflammatoires, au sein d'essais cliniques par exemple. ●

# IA

## De puissants algorithmes à l'œuvre

Sans l'intelligence artificielle et les techniques de *machine learning*, point de neuro-imagerie !

« *Ce que nous faisons en imagerie cérébrale, ce n'est pas de la radiologie, rien n'est visible à l'œil nu*, précise d'emblée Jean-François Mangin, spécialiste en analyse d'images. *Analyser la masse et la complexité des données fournies par les IRM, comparer des milliers de cerveaux, en faire émerger les caractéristiques communes ou de légères anomalies, c'est hors de portée pour l'esprit humain.* » Seuls l'ordinateur et la puissance des algorithmes sont capables de découvrir au sein de ces océans d'informations les signatures de pathologies. « *Et même de déceler les premiers changements cérébraux, bien avant l'apparition de symptômes* ». Ce que les chercheurs imaginent pour l'avenir, c'est un outil de routine hospitalier, capable, à la seule lecture d'une IRM cérébrale, de réaliser ces diagnostics précoces ou encore de prédire la réponse à un traitement. « *Aujourd'hui, nos algorithmes arrivent à reconnaître un cerveau atteint de schizophrénie avec un taux de réussite de 80 %*, annonce Édouard Duchesnay. *Mais nous devons aller plus loin, pour repérer ces futurs malades bien plus tôt.* »

### Quand la machine apprend...

Pour relever le défi, les algorithmes conçus à NeuroSpin font de l'apprentissage (ou *machine learning*). Ils ingèrent une foule de données

médicales essentiellement issues des IRM, mais de plus en plus de la génétique, des analyses biologiques et des scores cognitifs, concernant des sujets à un stade précoce de la pathologie, puis au fil de leur évolution dans le temps. La machine apprend d'elle-même à reconnaître, dès leur apparition, les signatures biologiques caractéristiques de la maladie. « *Plus on dispose de données pendant la phase d'apprentissage, plus précise sera la performance de l'algorithme. Les études auxquelles nous participons portent en général sur un millier de sujets, mais l'objectif serait d'aller vers des cohortes de 10 000 patients* », indique Édouard Duchesnay.

### ... sans sur-apprendre

Les obstacles sont cependant nombreux, comme ceux de la variabilité naturelle entre tous les cerveaux sains, la variabilité interIRM, interhôpital... « *Nous cherchons un filon d'or dans une énorme montagne de terre ; des petites différences, subtiles, uniquement liées aux pathologies. Comment faire pour trouver l'information pertinente dans ce bruit de fond ? C'est tout l'enjeu* », commente Édouard Duchesnay. En d'autres termes, il faut empêcher l'algorithme de tomber dans le « sur-apprentissage » de détails non reproductibles. « *Pour cela, on force l'algorithme à trouver une solution la plus simple possible. On encode des a priori biologiques, comme la structure du cerveau, qui vont contraindre une solution organisée en régions plutôt qu'en pixels disséminés formant une carte "poivre et sel" ininterprétable et peu plausible biologiquement.* » Mais pour s'affranchir totalement de la variabilité énorme mais normale entre cerveaux humains, le chemin à parcourir serait cependant encore bien long. « *Il faudrait construire notre algorithme à partir d'une immense base de données, très hétérogène, pour qu'il apprenne à reconnaître toutes les variations normales, et ainsi identifier mieux et plus vite les cerveaux pathologiques. Pour le moment, cela reste de l'ordre du rêve...* », conclut le chercheur. ●