



HAL
open science

Point de vue sur la réalisation d'une imagerie cérébrale dans le bilan initial du premier épisode psychotique : pour une modification des recommandations

Simon Bernard

► To cite this version:

Simon Bernard. Point de vue sur la réalisation d'une imagerie cérébrale dans le bilan initial du premier épisode psychotique : pour une modification des recommandations. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03588983

HAL Id: dumas-03588983

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03588983v1>

Submitted on 25 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Point de vue sur la réalisation d'une imagerie cérébrale dans le bilan initial du premier épisode psychotique : Pour une modification des recommandations

T H È S E

Présentée et soutenue devant

LA FACULTÉ DE MEDECINE D'AMIENS

Le 17 Décembre 2021

Par Monsieur BERNARD Simon

Né le 05 Février 1991 à Rennes (35)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S de Radiologie

Membres du Jury de la Thèse n° 2021-257 :

Monsieur le Professeur CONSTANS Jean-Marc

Président

Monsieur le Professeur JARDRI Renaud

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur PRUVO Jean-Pierre

Assesseur

Monsieur le Docteur HANAFI Riyad

Assesseur

Remerciements

À Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS,

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coreponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Faces

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez réservé lors de mon passage au sein de votre service et pour votre engagement auprès des internes et des étudiants Amiénois.

Votre bienveillance et votre gentillesse s'expriment quotidiennement.

Veillez agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de mes sentiments les plus dévoués.

À Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

*Professeur de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Faculté de médecine de Lille,
Université de Lille, CHU de Lille*

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Fontan, CHU de Lille

Chef de service de psychiatrie périnatale, CHU Lille, France

Adjoint au chef de pôle psychiatrie, CHU Lille

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour l'attention que vous m'avez apporté et pour les précieux conseils que vous m'avez prodigué tout au long de l'élaboration de ce travail. Je vous remercie également pour l'excellent accueil que vous m'avez réservé dans votre unité lors de mes travaux de recherche et de votre disponibilité.

Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Jean- Pierre PRUVO,

Professeur des Universités,

Radiologie et imagerie médicale

Faculté de Médecine Henri Warembourg,

Université de Lille

Praticien Hospitalier,

Chef du service de Neuroradiologie – Pôle imagerie et Explorations fonctionnelles

CHU de Lille

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous suis infiniment reconnaissant pour m'avoir initialement guidé sur ce projet passionnant et original alliant imagerie et psychiatrie. Je vous remercie également pour l'accueil que vous m'avez réservé lors de mon passage dans votre service et pour votre bienveillance et votre dévouement auprès des étudiants. J'ai été personnellement marqué par votre force de volonté, à toute épreuve, et votre enthousiasme parfois... contagieux !

Veillez agréer, Monsieur le professeur, l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Au Docteur Riyad HANAFLI,

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux de Lille (Radiologie).

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Je te remercie pour tes conseils avisés lors de sa rédaction.

Par ailleurs, je te remercie également pour la gentillesse et la bienveillance dont tu m'as fait part durant tout mon internat et particulièrement lors de mon passage à Lille.

Ta générosité et ton altruisme sont remarquables.

Sois assuré de l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Dédicaces

Je dédie tout particulièrement ce travail

À mes parents,

Puissiez-vous percevoir, à travers le sujet ici abordé, l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect le plus filial.

Abbréviations

ARIANES	Association pour la recherche en imagerie avancée en neurosciences et santé mentale
ASL	Arterial Spin Labeling
CAARMS	Comprehension Assessment of at risk mental states
CID	Classification internationale des maladies
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
EAI	Encéphalite auto-immune
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCS	Liquide Céphalo Spinal
NAA	Acide N-Acétylaspartique
NMDA	N-methyl-D-aspartate.
PKAN	Neurodégénérescence associée au pantothénate-kinase.
PEP	Premier épisode psychotique
SCZ	Schizophrène
SOFA	Social and occupationnal functioning assessment

Sommaire

<u>1) Contexte : Le premier épisode psychotique</u>	9
<u>2) Apport de l'imagerie cérébrale dans le bilan initial : Recherche de diagnostics différentiels et Regard sur les encéphalites auto-immunes</u>	19
<u>3) Imagerie du premier épisode psychotique : Repenser le rôle de l'imagerie initiale</u> ,...50	
<u>4) Imagerie cérébrale initiale du PEP : Point sur les recommandations internationales et analyse de la littérature en vigueur</u>	60
<u>5) Projets régionaux Predipsy et Arianes : Conditions afin de réaliser l'IRM du PEP de manière systématique</u> ,.....	74
<u>Conclusion</u>	81

Contexte : Le Premier épisode psychotique.

Définition

Le premier épisode psychotique est défini par l'émergence de symptômes psychotiques d'intensité significative, sur une durée au moins supérieure à 7 jours ⁽¹⁾.

D'un point de vue sémiologique il s'agit de la triade : délire, hallucinations, désorganisation.

Une idée délirante se définit selon l'American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ⁽²⁾, ou DSM comme « une croyance erronée fondée sur une déduction incorrecte concernant la réalité extérieure, fermement soutenue en dépit de l'opinion très généralement partagée et de tout ce qui constitue une preuve incontestable et évidente du contraire. Il ne s'agit pas d'une croyance habituellement partagée par les autres membres du groupe ou du sous-groupe culturel du sujet.

L'hallucination est définie comme une perception sans objet. Elles peuvent être psychosensorielles de différentes natures : auditives, acoustico-verbales, visuelles, tactiles, gustatives, olfactives ou cénestésiques. Elles peuvent être aussi intrapsychiques.

La désorganisation est la perte de l'unité psychique entre idées, affectivité et attitudes. Elle se manifeste par des altérations cognitives (altérations du cours de la pensée, du langage, et du système logique), affectives (phénomène d'ambivalence affective, de discordance idéo-affective) et comportementales (maniérisme gestuel, parakinésies, syndrome catatonique).

Préalablement il est important de souligner la distinction entre symptômes psychotiques et troubles psychotiques.

Les principales classifications internationales, le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) et l'International Statistical Classifications of Diseases and Related Health Problem (ICD) listent des troubles psychotiques particuliers, bien spécifiques, plutôt que la maladie psychotique en générale. Par exemple le DSM identifie la schizophrénie, le trouble schizophréniforme, le trouble schizo-affectif, la personnalité schizo-typique, le trouble psychotique bref, le trouble psychotique induit par la prise d'une substance, le trouble psychotique dû à une pathologie médicale, la catatonie non spécifique, et les autres troubles spécifiques et aspécifiques du spectre des pathologies psychotiques. Quand les critères diagnostics d'une de ces pathologies sont rassemblés, un traitement peut-être initié. Cependant de tels diagnostics requièrent que les symptômes correspondant aux critères diagnostics



Illustration 1 : Le PEP, notion de continuum. D'après Australian clinical guidelines (1)

soient caractérisés précisément et perdurent suffisamment longtemps, ce qui survient habituellement dans un contexte de pathologie chronique. Faire la distinction entre ces différentes entités diagnostiques à un stade précoce, au début de l'apparition des symptômes, se révèle particulièrement difficile. La richesse et l'intensité symptomatique initiale rendent très difficile une telle classification spécifique.

De plus le diagnostic de schizophrénie est encore perçu comme très péjoratif par les professionnels de santé, les patients et leurs familles.

Établir des diagnostics de manière trop précise et trop spécifique peut avoir des effets néfastes : erreurs de diagnostics, impact sur la prise en charge avec une altération de la relation de soin et une moins bonne adhérence à un traitement potentiel.

Le stade du premier épisode psychotique (PEP) est absolument non spécifique. Il ne préjuge en rien du devenir clinique du patient. Il n'est pas synonyme de premier épisode de schizophrénie. Il peut régresser spontanément, être un épisode unique dans une vie, récidiver, devenir chronique prenant la forme possiblement d'une schizophrénie ou d'un trouble de l'humeur ou une pathologie psychotique chronique. Il peut aussi être réactionnel ou induit par la prise de substances (toxiques ou médicamenteuses).

Clinical staging model (1):

Il s'intègre dans un modèle de la vulnérabilité psychique.

La maladie psychotique est décomposée en différents stades, selon l'intensité et la durée des symptômes. 4 phases se succèdent : prodromale, aiguë, chronique et résistante. L'évolution du processus psychotique se fait selon un continuum et non de manière binaire psychotique/non psychotique.

Différents paliers sont ainsi identifiés, et à chacun d'entre eux correspond des mesures de prises en charge bien particulières, visant à éviter le passage au stade supérieur et envisager

une régression des symptômes. Ainsi les traitements sont plus efficaces, mieux adaptés, et davantage acceptés par les patients. Ce modèle permet d'adopter des mesures préventives appropriées, comme on le fait dans la médecine somatique. Il est aussi plus adapté à la recherche en psychiatrie car plus reproductible.

Ces différents stades sont les suivants :

Le stade 0, ou stade pré-morbide. Absence de symptôme significatif cliniquement. Théoriquement, c'est le stade de la santé mentale « normale ». Cependant dès ce stade des mesures peuvent être prises à des fins essentiellement de prévention. Il s'agit d'identifier les personnes plus à risques de passer au stade supérieur. Notamment chez les adolescents et les personnes aux antécédents familiaux de pathologie psychotique. Les interventions principales à ce stade consistent surtout à l'éducation à la santé mentale et à la prévention aux addictions.

Le stade 1 ou stade prodromal. Il est aussi nommé stade à « haut-risque ». Il est caractérisé par l'apparition de symptômes dont l'intensité ou la durée ne répondent pas à la définition du premier épisode psychotique. Sont aussi concernés les patients avec des antécédents familiaux au premier degré de pathologie psychotique. En fait la définition de ces sujets à hauts-risques varie selon les auteurs. Il est possible de distinguer deux sous-étapes au sein de ce stade.

Le stade 1a, où les symptômes sont peu spécifiques et d'intensité légère avec peu de retentissement fonctionnel.

Le stade 1b, dit à « très haut-risque ». L'intensité des symptômes reste modérée, en tout cas inférieure à celle du stade 2, mais ils engendrent un retentissement fonctionnel. Les critères diagnostiques sont assez précis prenant en compte l'âge du patient, sa présentation syndromique, la durée de la manifestation de ces symptômes une éventuelle vulnérabilité génétique (parent au premier degré avec une histoire psychotique) et le retentissement fonctionnel qui est un critère obligatoire.

Les interventions potentielles à ce stade sont l'éducation à la santé mentale, agir sur les consommations éventuelle de drogues. À partir du stade 1B, il peut être proposé une prescription d'un médicament adapté comme un anti-dépresseur ou un stabilisateur de l'humeur. Le traitement devrait se faire dans un centre dédié à la prise en charge précoce des maladies psychotiques.

Le stade 2 : Le stade du PEP C'est la phase d'acutisation de la maladie psychotique, très riche en symptômes, qui atteignent leurs intensité maximum et pendant une durée d'au moins 7 jours. Souvent le premier contact avec des services spécialisés en santé mentale à lieu à ce moment. Moment particulièrement critique, l'intervention à ce moment de l'évolution est capitale pour éviter le stade de la maladie chronique. Elle aura pour but de faire régresser l'intensité des symptômes, de traiter les comorbidités éventuelles, et de préserver le pronostic social et fonctionnel. Les patients sont invités à être pris en charge dans des centres spécifiques aux stades précoces.

Le stade 3 : la maladie chronique. Suite à ces phases initiales de manifestations des symptômes, ces derniers vont perdurer et le pronostic fonctionnel et social va s'aggraver considérablement. Cette phase émerge rapidement suite au premier épisode psychotique. Le terme de période « critique » est parfois utilisé pour insister sur l'importance de la prise en charge précoce afin d'éviter que la détérioration du pronostic fonctionnel ne soit irrémédiable. Il est fondamental d'agir rapidement, en proposant une thérapeutique adaptée comprenant la prescription de médicaments anti-psychotiques, la psychoéducation et la mise en place d'un suivi sur le long terme. Des consultations et hospitalisations en psychiatrie classique seront parfois nécessaires.

Le stade 4 : la maladie résistante. Si les mesures adéquates n'ont pas été prises, les symptômes risquent de persister, et de devenir réfractaires aux traitements. Ils entraînent souvent un isolement social très sévère, et une dégradation majeure du pronostic fonctionnel, avec ses conséquences néfastes telles le chômage, les tentatives de suicide, et une altération neurocognitive. À ce stade la prise en charge est plus longue et complexe, avec la mise en place d'un traitement anti-psychotique souvent beaucoup plus lourd et des hospitalisations répétées en psychiatrie.

Des échelles sont utilisées telles la CAARMS, ou la SOFAS afin d'évaluer de manière objective l'intensité des symptômes.

Épidémiologie

Étant donné le caractère récent de la définition du PEP, les données épidémiologiques sont moins connues que celles concernant la schizophrénie.

OMS : Dans son plan d'action pour la santé mentale 2013-2020 ⁽⁴⁾, l'organisation mondiale de la santé insistait sur l'importance de la maladie mentale comme enjeu de santé publique prioritaire à l'échelle mondiale.

Une personne sur quatre a présenté, ou présentera, un problème de santé mentale en 2020. L'OMS estime que la schizophrénie fait partie des 10 maladies les plus invalidantes du XXI^e siècle. Les troubles mentaux sont responsables de 13% de la charge de la morbidité mondiale et de 11% de perte d'années de vie avec incapacité. Les pays en développement seront particulièrement concernés.

Les connaissances au niveau international sur les données de populations en santé mentale sont « très insuffisantes ». Cela s'explique par les représentations attachées à la maladie mentale souvent très péjoratives dans les pays en développement mais également au sein des pays développés.

La prévalence de la schizophrénie à l'échelle mondiale est estimée à 0.7%.

Le nombre de suicides annuel dans le monde est d'au moins 800 000, la part de risque attribuée aux troubles mentaux comprise entre 47 et 74%. Ce nombre est très probablement sous-estimé.

Europe :

McGrath ⁽⁵⁾ estime la prévalence des troubles psychotiques à 1,2% au sein de l'Union Européenne et l'incidence de la schizophrénie à 15,2 pour 100 000 habitants.

-Au Royaume-Uni :

L'étude SEPEA, Social Epidemiology of Psychoses in East Anglia ⁽⁶⁾, vise à déterminer l'incidence et la prévalence des PEP dans l'Est de l'Angleterre de manière prospective. Il s'appuie sur les données des centres spécialisés de prise en charge de la psychose précoce, déjà mis en place dans le pays. Ils analysent à la fois la population générale et une population « cible » définie par un âge compris entre 16 et 35 ans. L'incidence du PEP est estimée dans la population générale à 34 nouveaux cas pour 100 000 personnes-années (PA), et à 42.6 nouveaux cas concernant la population cible.

Une étude rétrospective ⁽⁷⁾ avait été menée en l'Angleterre sur l'incidence de la schizophrénie et des psychoses chroniques. Entre 1950 et 2009, l'incidence des troubles psychotiques était de 31.7 nouveaux pour 100 000 PA, celle des troubles psychotiques non affectifs de 23.2 pour 100 000 PA, et celle de la schizophrénie de 15.2 pour 100 000 PA.

- En France :

La prévalence de la schizophrénie en population générale est estimée à 1%, et l'incidence annuelle à 10 000 cas ⁽⁸⁾.

Concernant la région *Hauts-de-France*, la prévalence est évaluée à 1% pour une incidence annuelle de 1600 cas.

Enjeux économiques

En plus d'être un drame humain, la maladie mentale constitue un désastre économique.

Considérant les 28 pays membres de l'Union Européenne, un rapport émanant de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique) indique que le coût de la santé mentale en général, s'élevait à 600 milliards d'euros par an, soit 4% du Produit Intérieur Brut ⁽⁹⁾.

On distingue les coûts directement alloués aux soins de santé (frais d'hospitalisation, traitement, etc.) des coûts indirects. Ces derniers correspondent à la baisse de productivité (des patients mais aussi des proches), à la mortalité prématurée, au chômage engendré ainsi qu'aux dépenses en rapport avec les programmes de sécurité sociale. Les coûts indirects sont les plus importants représentant 430 milliards d'euros par an. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

La prise en charge de la schizophrénie coûte 18 milliards d'euros par an dans le monde ⁽¹²⁾;

Une étude a montré qu'en Allemagne, le coût annuel de la schizophrénie s'élevait à 18000 euros par patients ⁽¹³⁾.

Au Royaume-Uni ⁽¹⁴⁾ : La maladie mentale coûte 100 Milliards de livres par an. La durée longue de psychose non traitée coûte 11,8 milliards de livres par an. 1 adulte sur 4 aura un problème de santé mentale, et 1 enfant sur 10. La maladie mentale est la première cause d'absentéisme au travail. Ce constat a été établi en 2012, et le gouvernement britannique a pris des mesures radicales en instaurant un plan pour la santé mentale (Achieving Better Access to Mental Health Services by 2020) avec un investissement massif. Avant cette date, 11% du budget alloué à la santé était destiné à la santé mentale, or cette dernière représentait 23% des malades. Un plan national sur la santé mentale en a découlé, insistant en particulier sur la prévention, la précocité de la prise en charge et la création de centres dédiés. 220 millions de livres sterling ont été investis en 2 ans. Le retour sur investissement a été fortement positif.

En France : ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

La Haute autorité de Santé qualifie « d'important » le fardeau engendré par la schizophrénie. Environ 150 000 patients souffrant de schizophrénie sont pris en charge chaque année par un établissement de santé, avec un coût journalier d'hospitalisation de 450 euros.

L'impact se fait sur la mortalité (suicide), les co-morbidités, sur l'autonomie et la qualité de vie.

70% des patients sont incapables de vivre seuls. Seulement 10% des schizophrènes exercent une activité professionnelle.

Les données sur l'impact économique du PEP à proprement parler sont rares. Cependant les coûts engendrés par la schizophrénie et autres psychoses chroniques pourraient être évités, en intervenant précocement dès le stade à haut-risque. Les coûts indirects sont les plus importants, et sont liés entre autres à la dégradation du pronostic fonctionnel et social succédant à la phase du PEP, si cette dernière n'a pas bénéficié d'une prise en charge adaptée. C'est le pari du gouvernement Britannique d'avoir investi massivement sur la prévention et l'intervention précoce, afin d'éviter la pérennisation de ces maladies et les coûts qui en résultent.

La maladie mentale et la pathologie psychotique sont donc des enjeux de santé publique majeurs, en témoignent leurs fréquences en population, la souffrance engendrée pour les patients et leurs proches, et les conséquences économiques non négligeables.

Prise en charge du PEP : Intérêt de la prise en charge précoce.

La rapidité de l'intervention faisant suite aux premières manifestations symptomatiques est consensuelle. Elle conditionne le pronostic social et fonctionnel du patient.

L'enjeu est de réduire la durée de psychose non traitée, c'est à dire le délai s'écoulant entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation dans un centre spécialisé.

Des études de grandes ampleurs ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ ont démontré l'importance de l'intervention précoce. Quand la durée de psychose non traitée diminue, il s'ensuit une meilleure réponse au traitement anti-psychotique, une amélioration plus importante de la symptomatologie et une amélioration du pronostic social et fonctionnel. À l'inverse quand cette durée augmente les conséquences sont inverses et le pronostic s'assombrit considérablement.

Ces conclusions ont été corroborées par l'étude TIPS ⁽²⁰⁾ menée en Norvège. Il s'agit d'une vaste étude prospective, encore en cours, dont l'objectif est de comparer une prise en charge spécifique de la psychose précoce, avec des mesures de prévention et d'éducation à la santé mentale spécifiques, une vaste campagne publicitaire, des centres dédiés (avec une approche multi-disciplinaire), des psychiatres disponibles 24H/24H versus la prise en charge classique. La prise en charge spécialisée visait à réduire la durée de psychose non traitée de 16 semaines

en moyenne à 5 semaines. Les premiers résultats disponibles sont largement en faveur de cette intervention rapide et spécifique.

En France cette durée moyenne de psychose non traitée est en moyenne évaluée entre 1 et 2 ans, ce qui constitue une perte de chance inestimable pour les patients concernés, cette durée devrait être idéalement entre 7 et 15 jours.

À l'échelle internationale ⁽²⁷⁾, il existe ainsi un consensus sur cette précocité de la prise en charge, dans le but de réduire impérativement cette durée de psychose non traitée. Un certain nombre de pays ont édicté des recommandations nationales spécifiques sur l'intervention précoce en psychiatrie. Notamment l'Australie ⁽¹⁾, la Nouvelle-Zélande ⁽²¹⁾, le Royaume-Uni ⁽²²⁾, les Etats-Unis ⁽²³⁾, les pays Scandinaves ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾ et le Japon ⁽²⁶⁾. Les mesures communes à ces différentes recommandations sont les suivantes :

Introduire des délais d'accès et d'attente standardisés pour tous les patients au stade du premier épisode psychotique et du stade à haut-risque, dans des centres spécialisés et accessibles facilement. Dans ces centres sont mis en place une prise en charge pluri-disciplinaire avec la réalisation d'un bilan initial, la prescription d'une thérapeutique adaptée et la mise en place d'un suivi.

Lors du bilan initial ⁽¹⁾ on recommande une évaluation psychiatrique et du risque suicidaire, un interrogatoire et un examen clinique approfondis ainsi que la recherche de co-morbidités psychiatriques (dépression, troubles anxieux,...) et d'éventuelles conduites addictives. La recherche d'atypie dans l'histoire de la maladie orientera le bilan para-clinique initial. Un des enjeux de ce bilan initial est d'éliminer une pathologie « organique » autre que psychiatrique responsable de la symptomatologie psychotique, qui changerait radicalement la prise en charge. Or, au moins 3% des PEP ont une étiologie organique. C'est pourquoi il est recommandé un examen clinique soigneux, le recueil des constantes de base, la réalisation d'un électrocardiogramme. Le but étant non seulement d'aider au bilan pré-thérapeutique, mais aussi rechercher ou éliminer des pathologies associées à l'origine des symptômes.

Quelle place pour l'imagerie cérébrale ?

Le PEP apparaît donc comme un problème majeur de santé publique et la précocité de la prise en charge initiale est déterminante pour le pronostic social et fonctionnel de ces patients. La place de l'imagerie cérébrale en pratique clinique dans ce bilan initial est controversée. Elle est réalisée systématiquement et de manière consensuelle en cas d'atypicité dans l'histoire ou l'examen clinique (drapeaux « rouges »). C'est devant un PEP « pur » que la systématisation d'une IRM est remise en cause.

En effet, certains contestent son utilité en pratique clinique et évoquent le surcoût que peut induire une systématisation de l'IRM dans ce contexte, considérant l'apport de cette dernière.

Néanmoins, une partie de la communauté scientifique soutient l'idée de réaliser une IRM cérébrale systématique pour tout patient ayant présenté un PEP. Nous allons dans un premier temps évoquer les avantages que pourraient conférer cette investigation radiologique initiale.

D'abord en évoquant son rôle dans la recherche ou l'élaboration d'un diagnostic différentiel à la symptomatologie psychotique présentée par ces patients. En effet, on estime entre 5% et 15% la proportion de patients présentant un tel diagnostic différentiel, et l'IRM est aujourd'hui en mesure de rendre compte de la grande majorité d'entre eux. Nous insisterons en particulier sur un diagnostic de découverte récente car décrit en 2007, les encéphalites auto-immunes à auto-anticorps anti-NMDA-récepteurs. Ces dernières étant sous-diagnostiquées et potentiellement responsables d'erreurs, parfois dramatiques, dans le parcours de soins de ces patients.

Dans un second temps nous évoquerons les changements conceptuels qui ont marqué la psychiatrie lors de la dernière décennie. La schizophrénie et les maladies psychotiques doivent aujourd'hui être considérées comme des maladies à part entière, et non plus des diagnostics d'élimination. Certains définissent la schizophrénie comme maladie du développement neurologique, la psychose étant un stade tardif et potentiellement évitable de la maladie. Ces nouveaux paradigmes sont profondément différents de ceux qui étaient en usage au cours du siècle dernier, offrant ainsi de nouveaux espoirs de prévention et de guérison pour les deux prochaines décennies. De la même manière nous pouvons aussi « repenser » l'imagerie du premier épisode psychotique à la lumière de ces avancées conceptuelles. L'IRM est aujourd'hui capable de « capter » un certain nombre d'altérations propres aux différents stades de la maladie, jouant ainsi un rôle diagnostique et prédictif.

Par la suite, nous avons analysé les recommandations actuelles, en France et dans les principaux pays concernés. Ces dernières sont hétérogènes, globalement en défaveur d'une IRM cérébrale systématique, notamment en France. Nous avons étudié la littérature scientifique en rapport avec ces recommandations. Nous avons tenu à l'analyser, en portant sur elle un regard critique et objectif. Cette dernière est d'ailleurs sujette à critique, en particulier car les articles qui en sont issus ne sont plus en phase avec les évolutions technologiques et conceptuelles que nous avons précédemment évoquées.

Enfin nous décrirons les conditions de réalisation de cette IRM systématique, qui doivent être encadrées strictement. Les projets régionaux ARIANES et PREDIPSY/PSYMAC s'inscrivent dans cette démarche. Articulés sur un maillage régional des IRM dans une approche en réseau de soins, ces projets insistent notamment sur l'homogénéisation de la prise en charge de ces patients, sur l'importance d'une approche pluri-disciplinaire et de la formation des différents protagonistes.

Apport de l'imagerie cérébrale dans le bilan initial : Recherche de diagnostics différentiels et Regard sur les encéphalites auto-immunes.

Une des priorités du bilan initial lors de la prise en charge précoce d'un PEP est d'établir un diagnostic. La présentation du PEP n'est aucunement spécifique. De multiples pathologies autres que psychiatriques peuvent revêtir cette forme.

Dès 1987, Johnson et al ⁽²⁷⁾ ont montré que sur 268 cas de schizophrénie, 15 d'entre eux soient 6% avaient en fait une maladie non psychiatrique responsable de la symptomatologie. Des pathologies variées étaient concernées : neurocysticercose, sarcoïdose, syphilis, maladies auto-immunes, carcinome pulmonaire, et des séquelles post-traumatismes crâniens.

Plus récemment Goutte et al ⁽²⁸⁾ se sont aussi interrogés sur ces multiples diagnostics différentiels qui pouvaient prendre la forme d'un PEP. Ils sont très variés, allant de pathologies neurologiques à des pathologies générales. Selon eux la prévalence exacte d'affections médicales prenant la forme d'un PEP représenterait **15%** du risque de troubles psychotiques sur toute une vie. Ils ont dressé une classification, à partir de la littérature disponible, des atteintes potentiellement responsables d'une présentation de PEP.

Les symptômes psychotiques peuvent être secondaires à :

-Une prise de médicaments (par exemples antipaludéens, stéroïdes,...)

-Une prise de toxiques.

-Des pathologies du système nerveux central : Épilepsie, maladies neuro-dégénératives, pathologies démyélinisantes, encéphalites auto-immunes, et d'autres causes (tumeurs, post-traumatismes crâniens, vasculaires, hydrocéphalie à pression normale, agénésie du corps calleux...)

-Des pathologies systémiques auto-immunes ou inflammatoires : Neuro-lupus et neuro-bechet principalement, de manière plus marginale des affections telles que la sarcoïdose, la maladie de Susac, les polyangéites.

-Des infections : Neurosyphilis, VIH, bactériennes (Salmonella typhi, leptospirose), virales (herpès, chikungunya, zika, dengue), parasitaires, fongiques(cryptococcose, paludisme), et prion (maladie de Creutzfeldt-Jakob).

-Des pathologies génétiques, métaboliques ou non : la maladie de Wilson, maladie Niemann-Pick (de type C), la xanthomatose cérébro-tendineuse, les porphyries, l'homocystinurie, autres troubles du cycle de l'urée, la maladie de Huntigton, la leucodystrophie métachromatique, la gangliosidose à GM2 ; l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, les syndromes de déficit en créatine, le syndrome de délétion 22q11.

-Des pathologies métaboliques non génétiques : Encéphalopathies d'Hashimoto, dysthyroïdie, maladie de Biermer, hyperparathyroïdie, hypoglycémie, hypercorticisme du syndrome de Cushing.

Par ailleurs certains patients PEP vont présenter des caractéristiques sémiologiques, anamnestiques et cliniques qui vont faire suspecter fortement une étiologie « organique ». Ces signes sont usuellement qualifiés de « **drapeaux rouges** » dont voici les principaux :

Sémiologiques :

-Les caractéristiques du délire. Un délire d'identification des personnes serait dans 25 à 40% des cas liés à une pathologie neuro-dégénérative, de même que 50% des délires de jalousie (type syndrome d' Othello).

-Le type d'hallucinations : Les hallucinations visuelles doivent faire évoquer une étiologie organique. Des hallucinations olfactives doivent faire éliminer une épilepsie temporale.

Anamnestiques :

-Terrain familial : absence d'antécédents familiaux de troubles psychotiques, une histoire familiale de pathologie organique ou de symptomatologie neuropsychiatrique non élucidée.

-Histoire personnelle inhabituelle : âge de début tardif, absence d'antécédent personnel psychotique, anomalies du développement (nécessité d'une scolarité adaptée, échec scolaire évoquant un trouble des apprentissages,...)

Clinique :

-Pathologies multiviscérales : malformations viscérales, atteinte ophtalmologique, anomalies rénale, hépatique ou digestive.

- Anomalies neurologiques : Syndrome extra-pyramidal, mouvements anormaux, troubles de la marche et/ou de l'équilibre, dysarthrie, épilepsie, catatonie, mutisme akinétique, confusion, troubles de la vigilance, déficiences intellectuelles ou détérioration cognitive progressive.
- Autres anomalies cliniques : Dysautonomie, souffle cardiaque, dysmorphie faciale.
- Anomalies biologiques : Hyponatrémie, insuffisance rénale, thrombopénie par exemple.
- Évolution particulière : Épisodes brefs stéréotypés, fluctuations spontanées des symptômes, réponse paradoxale ou absence de réponse au traitement anti-psychotique bien conduit, suspicion de syndrome malin des neuroleptiques.

Le panel des maladies pouvant prendre la forme d'un PEP est ainsi extrêmement vaste. L'imagerie cérébrale peut jouer un rôle déterminant dans la détection précoce de ces affections, notamment celles touchant le système nerveux central. Cette investigation radiologique cérébrale se présente sous deux principales formes que sont le scanner et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Rappel :

Le scanner cérébral : Il s'agit d'un examen souvent qualifié de « première intention ». Il utilise les rayons X, de fait il est irradiant. Une injection de produit de contraste iodé est possible afin d'améliorer ses performances diagnostiques. Ces derniers sont à risques de réactions allergique parfois graves, et altèrent la fonction rénale. Cet examen est facilement accessible, même en urgence, et à moindre coût que l'IRM. Cependant ses performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) sont limitées dans la détection des pathologies du système nerveux central, en particulier lorsqu'elles sont à un stade précoce. Ses performances dépendent aussi beaucoup de l'expérience du radiologue.

L'IRM : Il s'agit de la technique de choix pour l'exploration non invasive du système nerveux central, reposant sur le principe de résonance magnétique nucléaire utilisant les propriétés quantiques des noyaux atomiques. Ses contres-indications sont rares (claustrophobie, pacemakers,...). Elle est caractérisée par une ou des séquences utilisant des temps de relaxation et d'écho différents permettant ainsi une exploration exhaustive du cerveau. Des séquences de plus en plus nombreuses et perfectionnées voient le jour, certaines apportant des informations morphologiques mais aussi fonctionnelles, voire métaboliques. Une IRM est aussi caractérisée par son champ magnétique qui peut être plus ou moins élevé. Les IRM les plus récentes en clinique utilisent des champs à 3 Tesla. L'IRM est bien plus sensible et

spécifique que le scanner dans l'exploration encéphalique. Le scanner n'est qu'exceptionnellement supérieur à l'IRM, essentiellement pour l'étude osseuse et des calcifications. Cependant l'IRM est un examen plus cher, de réalisation plus longue et plus difficile d'accès.

Apport de l'IRM et de ses nouvelles applications dans la recherche d'un diagnostic différentiel

Actuellement, l'IRM est en mesure de mettre en évidence la plupart des affections évoquées ci-dessus. Nous n'allons pas présenter de manière exhaustive l'ensemble de ces pathologies et leurs sémiologies radiologiques. Plutôt nous allons passer en revue l'intérêt que pourraient avoir certaines séquences dont l'usage en pratique radiologique quotidienne est relativement récent. Par exemple les séquences de spectroscopie, de susceptibilité magnétique, de perfusion sans injection dite ASL. Elles permettent d'augmenter largement le spectre des applications de l'IRM ainsi que sa sensibilité et sa spécificité. Appliquées au PEP, elles permettent d'élargir le champ d'application de l'IRM dans la recherche de diagnostics différentiels. De nombreux diagnostics peuvent passer inaperçus avec des séquences morphologiques alors qu'ils peuvent être révélés par ces nouvelles séquences. Par ailleurs c'est bien souvent la combinaison de plusieurs séquences qui font la « force » de l'IRM, chacune renforçant ou nuanciant une hypothèse diagnostique.

Par la suite nous verrons que les recommandations actuelles ne prennent pas vraiment en compte ces multiples possibilités que nous offre l'IRM aujourd'hui.

Dans un second temps, nous évoquerons un diagnostic différentiel important qu'est l'encéphalite auto-immune aux auto-anticorps anti NMDA-R. Nous avons établi une revue de la littérature concernant l'impact de ces maladies chez les patients étiquetés PEP, à tort. Or l'IRM est un outil très intéressant pour révéler cette pathologie, nous l'illustrerons d'ailleurs par un cas clinique original.

Intérêt et présentation des nouvelles séquences IRM dans la recherche de diagnostics différentiels du PEP

Séquence ASL

Principe :

La séquence d'arterial spin labeling est décrite pour la première fois en 1991 sur un modèle murin par Williams DS & AI ⁽²⁹⁾

A l'inverse de la séquence de perfusion dite « de premier passage » qui requiert l'administration d'un produit de contraste paramagnétique dans le sang pour suivre les modifications de signal à l'étage cérébral. Cette séquence de perfusion présente la particularité de ne pas nécessiter d'injection d'un traceur dit « exogène ».

L'ASL repose sur un marqueur déjà présent dans le corps humain, à savoir les protons des atomes d'hydrogène contenus dans le sang. Cette technique repose sur deux acquisitions. La première avec un marquage, la seconde étant une image de contrôle. La soustraction de ces deux images permet de supprimer le signal des tissus statiques et d'obtenir une image dite de perfusion.

Afin de réaliser ce marquage des protons, une impulsion électromagnétique est réalisée sur une hauteur de coupe donnée au niveau des vaisseaux du cou. Ceci va permettre d'aligner le spin de rotation de l'ensemble des protons présents dans cette coupe. Après un delta de temps (dit délai de post marquage ou temps d'inversion), permettant aux protons marqués d'entrer au sein du volume d'acquisition encéphalique, ceux-ci vont se distribuer au sein des capillaires et modifier le signal local par des échanges avec les tissus stationnaires.

Cette manœuvre est réalisée à plusieurs reprises en raison du faible signal obtenu à chaque soustraction, de l'ordre de quelques pourcents. Puis une moyenne de ce signal est calculée pour quantifier le CBF (Cerebral Blood Flow). A partir des différentes valeurs obtenues de CBF, une cartographie couleur est réalisée pour retranscrire les variations de perfusion au sein d'une même coupe⁽³⁰⁾. (illustration 2)

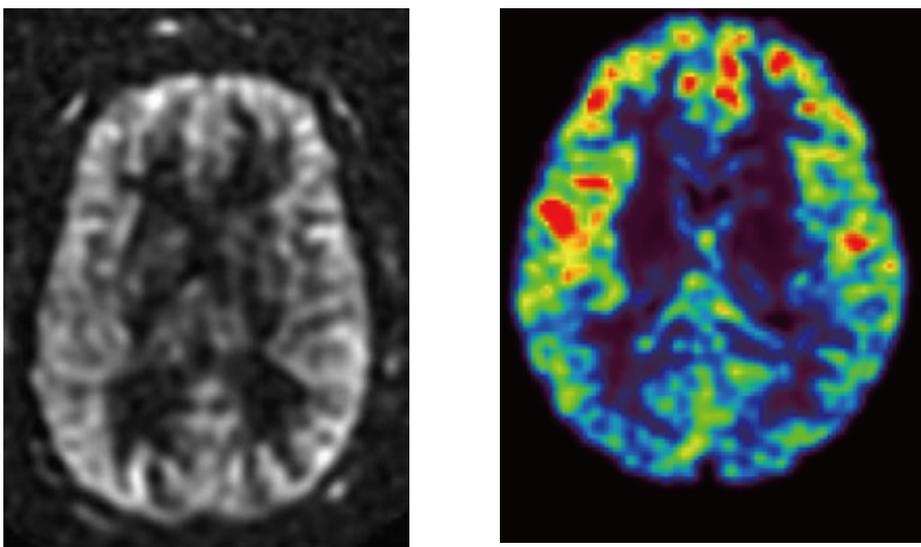


Illustration 2 *Intérêt de la perfusion ASL* : Elle permet d'évaluer la perfusion cérébrale sans réaliser d'injection de produit de contraste.

Exemple clinique dans la recherche du diagnostic différentiel :

Psychose post ictale révélée par l'ASL ⁽³¹⁾

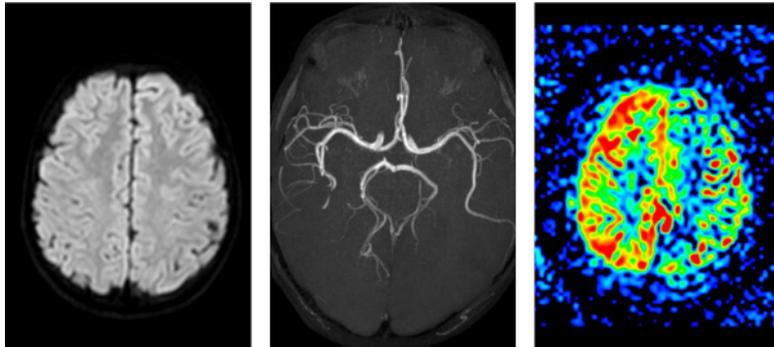


Illustration 3 : Confusion post-Ictale (d'après Kanner et al ⁵⁸)

Enfant de 14 ans, présentation psychotique associée à une confusion.

La perfusion ASL montre une large plage hémisphérique gauche hypoperfusée, non systématisée à un territoire artériel, en faveur d'une origine post-critique à la présentation clinique psychiatrique.(Illustration 3)

Séquences de susceptibilités magnétiques (T2*, Swi)

Principes

La susceptibilité magnétique désigne la capacité d'une substance à induire une variation du champ magnétique local en présence d'un champ magnétique externe. Les substances paramagnétiques et diamagnétiques sont toutes deux responsables de phénomènes de susceptibilité. Les sources de susceptibilité paramagnétique sont essentiellement liées à la présence de l'atome de fer, et sont dans l'organisme : la désoxyhémoglobine, la méthémoglobine, l'hémosidérine et la ferritine. L'hémoglobine à l'état oxygéné et le calcium sont diamagnétiques. La différence de susceptibilité magnétique entre le sang artériel, riche en oxyhémoglobine, et le sang veineux, riche en désoxyhémoglobine, est à l'origine de l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) ^(32 33)

Exemple clinique dans la recherche du diagnostic différentiel :

La neurodégénérescence associée à un déficit en pantothénate kinase (NBIA1) est la forme la plus courante de neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer, un trouble neurodégénératif rare caractérisé par une dysfonction extrapyramidale progressive (dystonie, rigidité, choréo-athétose), une surcharge cérébrale en fer et des sphéroïdes axonaux dans le système nerveux central (SNC) (34).

Une présentation psychotique est parfois possible, et la séquence SWI (Attademo paolini adult onset case of Undiagnosed) donne des arguments francs pour le diagnostic avec un aspect typique en « œil de tigre » des pallidums lié à l'accumulation de fer dans les noyaux gris centraux. (35) Illustration 4

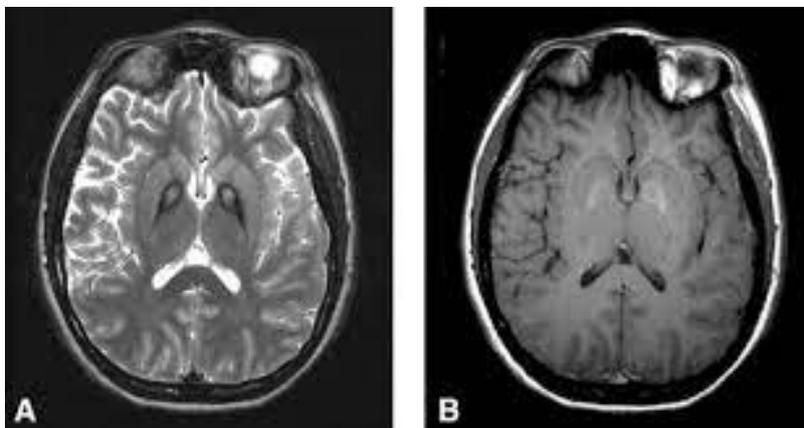


Illustration 4, aspect typique de PKAN, D'après Hakim (63)

Spectroscopie :

Principes

La spectroscopie est une technique employée en IRM pour l'étude de la concentration des métabolites contenus dans un tissu biologique. La variation de cette concentration peut être un indicateur caractéristique d'une pathologie analysée. Contrairement à l'imagerie anatomique classique d'IRM employée en routine clinique, la spectroscopie étudie le contenu chimique de la zone sélectionnée. Les antennes utilisées sont les mêmes qu'en imagerie classique. Il est primordial de réaliser ces séquences spectroscopiques sur une IRM d'un champ minimal de 1,5 tesla.(36). Il existe deux techniques différentes ; la spectroscopie monovoxel ou la multivoxel. La spectroscopie monovoxel a été la première employée en clinique. Elle consiste en l'analyse d'un unique bloc initialement sélectionné. La multivoxel a pour avantage l'analyse du tissu sain controlatéral à la lésion observée car il comprend un large champ divisé

en plusieurs voxels⁽³⁶⁾. Cette analyse est réalisée grâce au principe de déplacement chimique des divers métabolites et au couplage de spin. Les données récoltées sont analysées à travers des pics représentés sur un graphique. Ce dernier est composé d'une abscisse correspondant aux ppm (parties par millions) ainsi qu'une ordonnée représentant l'intensité du signal. L'analyse quantitative est réalisée grâce à l'aire sous la courbe qui est définie par l'amplitude maximale du pic étudié ⁽⁶⁴⁾. Les données en spectrométrie sont représentées sous forme de spectres. L'aire sous chaque pic caractérise le nombre relatif de chaque nucléide détecté pour une entité chimique dans un volume d'intérêt.

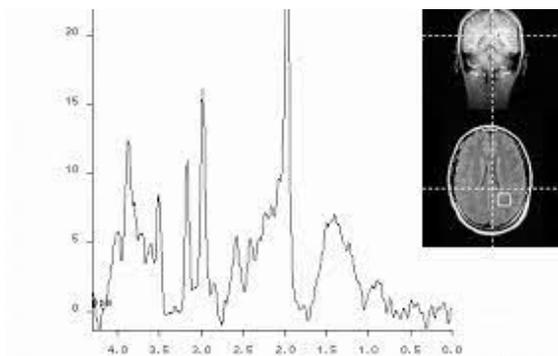


Illustration 5 : Spectre Normal en IRM. D'après Kastler⁽⁶⁴⁾

Présentation des métabolites principaux analysables en spectrométrie : ⁽³⁷⁾

-Le N-Acétyl-Aspartate (NAA) C'est le composé qui donne la raie de plus grande amplitude sur le spectre d'un cerveau sain (Cf. figure 6). Ceci correspond à une concentration tissulaire importante (7 à 12 mmol/l). Présent dans les neurones, le N-Acétyl-Aspartate est qualifié de marqueur d'intégrité neuronale. Il est un reflet de la densité et du fonctionnement neuronal, Dans certaines pathologies, sa concentration diminue.

-La choline Sa résonance comporte plusieurs métabolites, les principaux sont la glycérophosphocholine (GPC) et la phosphocholine. La choline libre est, elle en très faible concentration. Le pic de la choline accentué traduit soit un turn-over membranaire important dû à une prolifération membranaire (en cas de tumeur), soit une démyélinisation, soit une inflammation avec plus ou moins d'œdème.

Le myo-Inositol est responsable des échanges à travers les membranes. Son pic est observé uniquement à de courts temps d'écho puisqu'il a un court T2. Une augmentation de la concentration de ce métabolite est rencontrée lors des processus qui impliquent une activation gliale; sa diminution est parfois liée à des phénomènes d'hyper osmolarité ou des troubles osmotiques.

-Le lactate n'est pas normalement détecté dans les spectres relatifs à des sujets normaux (sauf exception). Il apparaît lorsque le cycle normal de l'oxygénation oxydative ne fonctionne plus correctement et l'énergie cellulaire est fournie par la glycolyse anaérobie. Il est un indicateur de la souffrance cellulaire ou des réactions macrophagiques. Les tumeurs malignes cérébrales comme les nécroses sont traduites notamment par une augmentation de la concentration de lactate.

-La créatine Les protons responsables du pic appartiennent à la phosphocréatine et à la créatine qui participe à la réserve énergétique. Son pic est le plus souvent peu ou pas affecté lors d'une pathologie et sert donc très souvent de référence. Elle est prise en compte pour le calcul de certains ratios de métabolites. La concentration de la créatine est estimée à 6 mmol/l dans la substance blanche et à 8 mmol/l dans la substance grise.

-Le glutamate, est un neurotransmetteur exciteur. Dans le cerveau humain sa concentration varie de 6 à 10 mmol/l. Il peut témoigner d'une excitotoxicité.

-Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur impliqué dans la communication des neurones courts.

-Les lipides. Présents en très faible quantité dans un cerveau sain pour être observables. Le plus souvent ce sont des phospholipides qui apparaissent autour de 1.3 ppm et autour de 0.9 ppm. L'augmentation de ces lipides peut se rencontrer dans des situations tumorales ou de démyélinisation. Le pic des lipides peut chevaucher celui du lactate puisqu'ils ont tous deux des fréquences de résonance proches l'une de l'autre.

Exemple clinique dans la recherche du diagnostic différentiel :

Les applications de la spectroscopie sont nombreuses car elles concernent un nombre important de pathologies pouvant avoir une présentation psychotique, particulièrement en oncologie, et dans les pathologies métaboliques.

Exemple d'une tumeur gliale de bas grade ⁽³⁸⁾, dont la clinique était dominée par une présentation psychotique et où la spectroscopie a mis en évidence un pic de myoinositol caractéristique (Illustration 6)

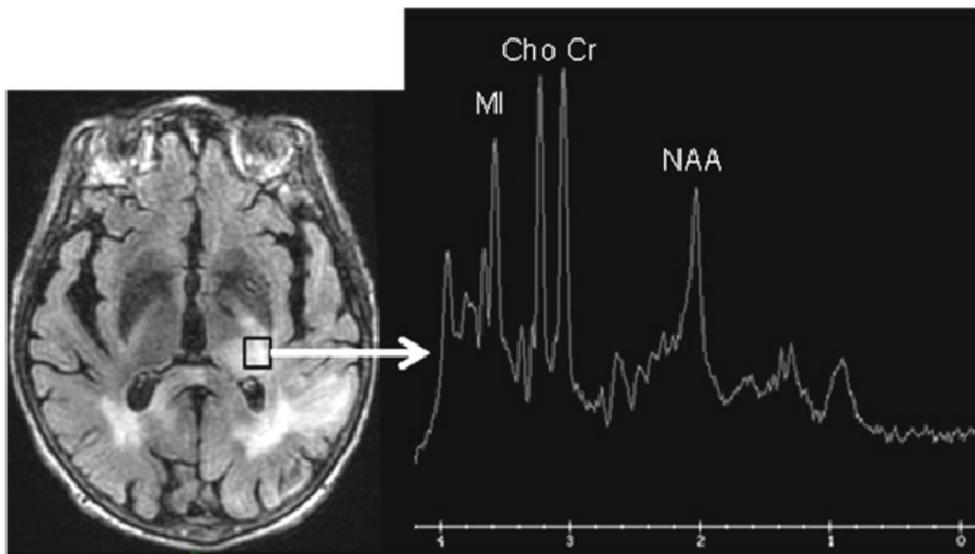


Illustration 6 : Pic de myoinositol, en rapport avec une lésion gliale de bas grade. D'après Saraf-Lavi ⁽³⁹⁾

Un nouvel enjeu diagnostique en psychiatrie : l'encéphalite auto-immune anti NMDA-Récepteur.

Après avoir présenté la gamme de ces diagnostics différentiels, très étendue, dont l'IRM cérébrale paraît l'examen le plus adapté pour en rendre compte ; nous allons insister sur un point particulier de ces diagnostics différentiels que représentent les encéphalites auto-immunes (EAI)

Les EAI sont des maladies prenant souvent la forme d'un PEP et devant bénéficier d'une prise en charge radicalement différente. Or la fréquence des auto-anticorps dans la population PEP a modifié le regard que nous portions sur ces EAI qui étaient considérées comme très rares. Un courant nouveau en psychiatrie se développe et il consiste à dépister systématiquement ces maladies lors d'un bilan de PEP. Nous allons voir que ces nouveaux concepts renforcent l'idée d'une IRMc systématique.

Encéphalites auto-immunes : généralités.

En 2007 la mise en évidence par Dalmau ⁽⁴⁰⁾ d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes de surface neuronaux et responsables d'un tableau neurologique central, a été à l'origine de l'apparition d'une nouvelle entité nosographique dans la pathologie neurologique : La notion d'encéphalite auto-immune. Auparavant, ce type d'atteinte n'était pas tout à fait inconnue, quant elle était associée avec un cancer. En 1960, des cas d'encéphalites para-néoplasiques

avaient été décrits par Brierley et al.⁽⁴¹⁾, le rapprochement avec le cancer fut établi quelques années après en 1968 par Henson et al.⁽⁴²⁾. Plus tard, la découverte d'anticorps onco-neuronaux allaient établir les bases de la physiopathologie : les cellules du système nerveux expriment des antigènes similaires aux antigènes tumoraux se faisant ainsi la cible d'auto-anticorps.

Depuis quelques années, il a été démontré que ce type d'atteinte n'était pas l'apanage des syndromes para-néoplasiques mais qu'il existe d'authentiques encéphalites auto-immunes indépendantes de tels phénomènes. À tel point que la classification actuelle distingue deux types d'atteintes d'encéphalites médiées par des auto-anticorps : Les encéphalites dites paranéoplasiques (PNDs : classic paranéoplastics disorders) et les encéphalites auto-immunes à proprement parler.

Ces deux formes se différencient par le type d'auto-anticorps. Dans les PNDs, ces derniers ciblent des protéines à l'intérieur du neurone, alors que dans l'autre forme, les auto-anticorps ciblent des protéines de surface neuronale très souvent impliquées dans la transmission synaptique. Ainsi c'est le type de cibles (intra neuronale ou en surface) qui caractérise dans un premier temps l'atteinte, paranéoplasique ou non, et pas la présence ou l'absence d'un cancer ; d'autant plus qu'un certain nombre d'encéphalites auto-immunes non paranéoplasiques sont statistiquement associées à la présence de cancers. Dans un second temps ces encéphalites sont classées en fonction de l'anticorps et de la cible antigénique. À ce jour, plusieurs dizaines d'auto-anticorps ont été décrits.

Les caractéristiques de l'atteinte clinique dépendent en partie du type d'auto-anticorps. Cependant dans la majorité des cas il existe une base clinique commune, avec un tableau d'encéphalite limbique. Pour mémoire, les aires limbiques correspondent aux aires 23 à 30, 34 et 38 de la classification cytoarchitectonique de Brodmann situées au niveau des gyrus paraterminal, gyrus du cingulum, région rétro-spléniale, présubiculum, et aire « entorhinale ». Les fonctions de ce système limbique sont complexes et reste méconnues. Parmi les rôles pour l'instant identifiés :

Importance dans le processus de mémorisation, de maîtrise de l'environnement spatial, dans la régulation émotionnelle (plaisir/déplaisir, joie/tristesse, peur, colère), dans le contrôle des comportements motivés (alimentation, sexualité, agressivité...) entre autres. Ces considérations anatomiques expliquent en partie l'atteinte clinique : troubles de la mémoire antérograde et de la mémoire à long terme, crises épileptiques à point de départ temporel

interne et troubles comportementaux, à l'origine parfois d'un tableau psychiatrique, point sur lequel nous reviendrons.

Loin de se limiter à cette atteinte limbique, certaines de ces encéphalites auto-immunes peuvent agresser d'autres régions du système nerveux et être responsables de syndromes frontal, cognitif, cérébelleux, de dyskinésies, de syndrome oro-facial, de crises dysautonomiques etc ; rendant la présentation clinique de ces encéphalites auto-immunes très variées. (43,44,45)

Les encéphalites auto-immunes sont classés en 2 groupes selon le type d'auto-anticorps :

- Les encéphalites du groupe 1 : cible antigénique intra-cellulaire. Elles sont d'origines paranéoplasiques sauf exception. Elles présentent un mécanisme étio-pathogénique commun ; une réaction cellulaire médiée par des lymphocytes T cytotoxiques ciblant des antigènes présents dans les tissus tumoraux mais aussi présent à l'intérieur des cellules neuronales (nucléaire ou cytoplasmique) appelés antigènes onco-neuronaux.

- Les encéphalites du groupe 2 : Anticorps anti-neuronaux à cibles membranaires (extra-cellulaires). Elles sont beaucoup moins associées à la présence de tumeurs malignes. Elles sont dues à une neurotoxicité induite par l'immunité humorale, en témoignent leurs bonnes réponses aux traitements immuno-modulateurs. Il existe une rupture de tolérance contre un antigène unique au sein du système nerveux central. Les perturbations cliniques qui vont en résulter découlent directement de la cible antigénique et du type de perturbations moléculaires au niveau synaptique. Les mécanismes responsables de cette rupture de tolérance sont mal connus : rôle des agents infectieux, de la génétique, d'une tumeur exprimant des antigènes neuronaux ectopiques. Les sous types très variés d'immunoglobulines en fonction des différentes encéphalites qui résultent de cette immunisation initiale (IgG, IgG4...) témoignent de ces processus différents.

Les auto-anticorps ciblent soit des récepteurs canaux (glutamate, glycine, GABA) soit des canaux ioniques (canaux calciques, potassiques et protéines associées). La cible antigénique étant synaptique, il en résulte des altérations de la transmission synaptique engendrant souvent des tableaux épileptiques. Les anticorps concernés sont des biomarqueurs relativement fiables. Leur taux dans le LCS diminue après traitement adapté, et une titration haute correspond à une symptomatologie sévère. Ces encéphalites sont parfois associées à des contextes de maladies immunitaires, post-infectieuses, post-vaccination ; parfois l'étiologie reste inconnue. L'encéphalite auto-immune à auto-anticorps anti NMDA-R nous intéresse en

particulier, car c'est un diagnostic différentiel largement sous-estimé dans le contexte d'un PEP.

Encéphalite à auto-anticorps anti-récepteurs au NMDA.

Ce type d'encéphalite auto-immune est la plus fréquente, celle dont les mécanismes sont les mieux connus, et qui est particulièrement intéressante en psychiatrie car d'un point de vue clinique, elle correspond à un premier épisode psychotique, sans drapeaux « rouges ».

Physiopathologie : (46,47)

C'est la présence d'immunoglobulines G de sous-type 1 (IgG1) dirigées contre la sous-unité GluN1 des récepteurs ionotropes au glutamate. Ces récepteurs sont des tétramères constitués de sous-unités NR-1 qui lient la glycine, et deux sous-unités NR-2 qui lient le glutamate. L'antigène qui est ciblé par l'IgG1 est situé au niveau de l'extrémité N-terminale de la partie extra cellulaire de la sous-unité NR-2. L'anticorps pathogène procède en réalisant une internalisation du récepteur au glutamate au niveau synaptique. Il en résulte des perturbations des transmissions glutamatergiques et dopaminergiques.

Le glutamate, forme ionisée de l'acide glutamique est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Les récepteurs du glutamate assurent la transduction du signal entre le neurone pré-synaptique (qui libère le glutamate de manière transitoire) et le neurone post-synaptique. Il est ubiquitaire, présent dans toutes les parties du SNC. C'est le neurotransmetteur excitateur principal des neurones de la voie pyramidale, des neurones de projection trouvés dans les projections cortico-striatales et cortico-thalamiques. Les récepteurs NMDA sont localisés dans tout le système nerveux central, mais sont particulièrement présents dans certaines zones de l'encéphale, en fonction aussi des sous-types de récepteurs et aussi de la maturation cérébrale. La sous-unité NR2, chez l'adulte, est fortement exprimé au niveau du rhinencéphale, de l'hippocampe, le cortex cingulaire. Il existe une corrélation entre la forte répartition des récepteurs au NMDA et la symptomatologie « limbique » présentée par les patients.

Selon Dalmau, la diminution de la densité des rNMDAs est supposée inactiver préférentiellement les neurones GABAerqiques (inhibiteurs), ce qui conduirait à la désinhibition des voies centrales excitatrices, et *in fine* à la symptomatologie, notamment les symptômes « positifs »,

Aspects cliniques (45,48)

Les femmes jeunes et les enfants sont majoritairement touchés. Les sujets de plus de 45 ans ne concernent que 5% des cas. Les femmes sont touchées dans environ 80 % des cas. Par ailleurs dans 40 % des cas il existe un tératome ovarien. La population pédiatrique correspond à environ 22 à 40% des cas. La présentation clinique est stéréotypée, décomposée en 3 phases :

-phase prodromale : Initialement il existe un syndrome viral dans 70% des cas, avec de la fièvre, une sensation de malaise, nausées, symptomatologie respiratoire, des céphalées et une anorexie.

-Phase « psychotique ». Il s'ensuit une symptomatologie psychiatrique, même psychotique. Ces manifestations ne sont pas spécifiques de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA-R. Ils apparaissent en moyenne 1 à 2 semaines après les prodromes. Dans 80% à 90% des cas chez les femmes jeunes la maladie se manifeste initialement par cette symptomatologie psychiatrique et dans 70 à 80% des cas elles sont prises en charge initialement par un psychiatre. De plus 60% de ces patients sont admis dans un service de psychiatrie. Les symptômes peuvent inclure des hallucinations visuelles ou auditives, un délire de persécution ou mégalomane, des troubles de l'humeur, des troubles obsessionnels, écholalie, échopraxie. Parfois il existe une présentation catatonique. Parfois des signes neurologiques peuvent s'ajouter, cognitifs (troubles de la mémoire), troubles du sommeil, voire un syndrome dysexécutif. Un certain nombre de ces patients au décours de cette phase vont recevoir un traitement psychiatrique (anti-psychotiques, benzodiazépine, acide valproïque) qui vont avoir un effet limité et transitoire sur ce symptômes. Il est à souligner que les substances anti-psychotiques, notamment de 1ère génération, vont être délétères chez 50% des patients, avec l'apparition de signes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques (hyperthermie, rigidité musculaire, rhabdomyolyse, troubles de la conscience...). L'électroconvulsivothérapie, en l'absence de contre-indication peut améliorer les symptômes.

-Phase « neurologique ». Si aucun traitement n'est entrepris, le tableau évolue vers un tableau neurologique parfois grave : Crises d'épilepsie à point de départ temporal interne pouvant se généraliser voire aboutir à un état de mal. Des signes comme des mouvements anormaux, des dyskinésies bucco-linguo-faciales et une choréathétose sont assez caractéristiques. De plus des signes dysautonomiques peuvent survenir : hyperthermie/hypothermie, tachycardie/bradychardie, hypotension, hypersialorrhée, hypersudation, une pseudo-occlusion intestinale. Dans les cas les plus graves, une hypoventilation d'origine

centrale avec une altération de l'état de conscience motive l'hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation. L'insuffisance respiratoire est la principale cause de décès de ces patients, en l'absence de prise en charge adaptée.

Chez les enfants et les hommes, la présentation peut être légèrement différente, avec l'apparition de signes neurologiques focaux précédant la présentation psychiatrique de quelques jours à quelques semaines. Les présentations psychiatriques « pures » sont plus rares.

Ainsi 3 phases différentes peuvent se succéder ou se chevaucher. La phase mimant un premier épisode psychotique est fondamentale. Elle conduit souvent à une errance diagnostique et un mauvais aiguillage des patients, favorisant la survenue de symptômes neurologiques graves, potentiellement mortels. Reconnaître la pathologie durant cette phase paraît cruciale afin d'optimiser le pronostic vital de ces patients. La présentation psychotique, très peu spécifique, rend particulièrement ardue l'élaboration d'un tel diagnostic. Le bilan d'investigation initial devant un premier épisode psychotique est une étape cruciale.

Aspects para cliniques (hors imagerie, cf infra) (43,45,48,49)

-Électroencéphalogramme (EEG) : Il peut montrer des signes d'encéphalopathies évocateurs. Le tracé type étant celui d'extreme delta brush, caractérisé par des ondes lentes frontales de la bande delta, surmontées d'une activité plus rapide dans la bande bêta. Parfois ce sont des tracés moins spécifiques avec un aspect d'ondes lentes témoignant d'une désorganisation de l'activité cérébrale,

-Ponction lombaire : Elle peut mettre en évidence des signes d'inflammation avec une pléiocytose lymphocytaire modérée (moins de 100 éléments blancs par mm³), un taux d'IGg élevé ou des bandes oligoclonales reflétant la synthèse intrathécale d'immunoglobulines. Ces données sont peu spécifiques et témoignent plus d'une encéphalite limbique en générale. 90% des patients présentent de tels signes d'inflammation. De plus l'analyse cytochimique et l'isoélectrofocalisation du LCS peuvent être normales, sans éliminer aucunement le diagnostic d'encéphalite auto-immune.

-La recherche d'anticorps anti-neuronaux : Il s'agit de l'élément clé du diagnostic. Ces anticorps constituent le biomarqueur le plus spécifique de la pathologie. Cette investigation est plus fiable dans le liquide céphalo-spinal que dans des prélèvements sanguins, en particulier dans le cadre de la détection des immunoglobulines IgG anti-récepteurs du

NMDA. 14% de patients qui avaient une telle atteinte avaient des analyses sérologiques négatives (Gresa-Arribas N). En pratique les anticorps sont recherchés dans le sérum et dans le LCS. En cas de résultats positifs, ce dernier doit être corrélé à la clinique. De plus il est recommandé de faire confirmer le résultat par un laboratoire diagnostique doté des techniques de référence : l'immuno-histochimie sur tissu cérébral murin et le cell-based bonding assay sur cellules transfectées,

Éléments de prise en charge. (45, 49)

Du fait du caractère relativement récent de cette pathologie, il n'existe pas de protocole thérapeutique parfaitement validé par des études adéquates. Cette prise en charge demeure empirique. Néanmoins elle doit être la plus précoce possible afin de préserver le pronostic. En cas de suspicion diagnostique incluant des éléments de l'imagerie cérébrale, de la ponction lombaire et de l'examen clinique, en attente de confirmation (mise en évidence des anticorps), il est recommandé en cas de présentation sévère de débiter un traitement immuno-modulateur, en ayant préalablement éliminé les diagnostics différentiels. De plus la mise en place d'une telle thérapeutique nécessite un bilan complet afin d'éliminer d'éventuelles interférences avec d'autres médicaments. Notamment il est important d'éliminer un processus tumoral sous-jacent avant de prescrire des corticoïdes ou des immunosuppresseurs (risque d'interférence avec d'éventuelle chimiothérapie ultérieure). Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandé à ce stade pour éliminer un processus tumoral sous-jacent. Au stade aiguë seule les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intra-veineuses sont utilisables.

Après confirmation diagnostique, il est possible initialement de donner des bolus de fortes doses de corticoïdes par voie intra-veineuse (500 mg à 1g/J d'équivalent prednisolone pendant 3 à 5 jours) permettant souvent d'améliorer la situation. Un relais par voie orale peut ensuite être proposé. Les immunoglobulines intra-veineuses sont souvent bien tolérées et mises en place rapidement, mais elles sont moins efficaces dans les formes sévères. En réanimation, seuls les échanges plasmatiques constituent une alternative possible. Les traitements immunosuppresseurs, tels le rituximab ou le cyclophosphamide sont réservés aux formes les plus graves. Ils sont surtout prescrits dans d'autres types d'encéphalites auto-immunes (anti-GAD65, anti-LGI1). Il existe des centres de références des encéphalites auto-immunes disponibles sur le territoire et permettant de dispenser des avis.

En dépit de la présentation clinique initiale qui peut être très sévère, l'évolution sous traitement bien conduit de ces encéphalites anti-NMDA-R est favorable dans une majorité des cas. La récupération sans séquelle est la règle, c'est pourquoi même dans des présentations très sévères (troubles de la conscience, insuffisance respiratoire) la poursuite des soins en réanimation, sans limitation, s'impose.

La récupération est très progressive, dans l'ordre inverse d'apparition des symptômes, la médiane de début de récupération se situant entre 8 et 11 semaines. 80% des malades récupèrent totalement après 2 ans d'évolution. Le taux de mortalité peut tout de même s'élever à 9.5%. Des rechutes ultérieures ont été décrites chez 12% des patients, mais la mise en place d'un traitement immuno-modulateur réduit ce risque.

Suite à la prise en charge initiale, il est recommandé d'établir une surveillance, avec une réévaluation à 6 mois, puis à 1 an après l'apparition des symptômes. Lors de ce bilan il est nécessaire au minimum de réévaluer l'examen clinique, l'analyse sanguine, l'imagerie cérébrale, l'EEG, et la ponction lombaire. Il y a une normalisation de tous ces éléments corrélée à l'amélioration clinique. La moindre apparition de nouveaux signes cliniques ou inflammatoires doit faire suspecter une rechute et conduire à l'intensification du traitement immunosuppresseur.

De par sa présentation très particulière sous la forme d'un premier épisode psychotique, cette pathologie est un diagnostic différentiel important à éliminer. D'autant plus que dans un certain nombre de cas, initialement les seuls symptômes présents sont des signes psychotiques. Plusieurs psychiatres de la communauté internationale s'interrogent depuis peu, sur la probable sous-estimation de ce trouble parmi les PEP, et la nécessité d'éliminer une telle atteinte de manière systématique dans un contexte de PEP.

Premier épisode psychotique et encéphalites auto-immunes : Vers un changement des pratiques ?

L'éditorial du British journal of psychiatry daté de Mai 2018⁽⁵⁰⁾ s'interrogeait sur le retentissement que pouvait présenter la découverte de ces encéphalites auto-immunes sur la pratique quotidienne en psychiatrie et notamment dans la prise en charge du premier épisode psychotique.

Depuis 2007 et la mise en évidence des encéphalites auto-immunes avec anticorps anti-récepteurs du NMDA, des cas de plus en plus nombreux ont été rapportés dans la littérature internationale, avec un schéma caractéristique : des patients présentant un PEP « pur » (sans drapeau rouge), et se retrouvant hospitalisés en psychiatrie jusqu'à la dégradation de leur état neurologique conduisant à une prise en charge réanimatoire et au redressement du diagnostic grâce aux investigations enfin réalisées. Ces patients avaient en réalité des encéphalites auto-immunes, mais la présentation initiale avait conduit à une errance diagnostique. Les services de psychiatrie sont souvent moins bien pourvus et font moins appel aux moyens existants (EEG, ponction lombaire, IRM) à la différence des spécialités médicales notamment la neurologie. Ce retard diagnostique est délétère, plus ces pathologies sont prises en charge précocement meilleur est le pronostic, la thérapeutique étant radicalement différente en cas d'encéphalite auto-immune (corticothérapie et immuno-modulateurs).

Aussi, la prévalence de ces maladies est débattue et serait largement sous-évaluée. Elles étaient considérées comme des pathologies rares (on estimait à 150 nouveaux cas par an en France).

Un nombre important de publications se sont intéressées au taux de patients PEP qui auraient des immunoglobulines anti-NMAD-R (entre autres). Ces statistiques indiquent que jusqu'à 5% des patients PEP ont des anticorps anti-neuronaux à l'issue des prélèvements. Cela signifie que ces pathologies sont bien plus fréquentes, relativement à ce que la littérature laissait entendre. Néanmoins, comment interpréter ces chiffres ? La présence d'anticorps anti-neuronaux n'est pas systématiquement corrélée à une symptomatologie évolutive type encéphalite auto-immune. De nombreuses questions restent en suspens : La présence de ces auto-anticorps témoigne-t-elle d'une atteinte plus ancienne ? D'un autre type d'encéphalite auto-immune ? Existerait-il des formes « frustes » ? Faut-il proposer à tous ces patients des traitements immuno-modulateurs ?

Un changement de paradigme semble en tout cas se dessiner : Devant un PEP, il faudrait avant toute chose éliminer une atteinte auto-immune. Comment ? Les prélèvements sanguins sont sujets à de nombreux faux positifs, faut-il réaliser des ponctions lombaires à tous les patients PEP ? Ou alors faut-il le faire sur la base de certains critères ?

Prévalence des auto-anticorps anti-neuronaux dans la population PEP.

Ces dernières années plusieurs publications avaient pour objet d'étudier la prévalence de ces anticorps anti récepteurs de surface neuronale chez les patients psychotiques. De manière non exhaustive :

-Zandi et al ⁽⁵¹⁾ : De manière rétrospective, ils ont analysé les prélèvements sérologiques de 46 patients adressés pour PEP, avec un tableau initial purement psychiatrique. Combien ont des anticorps anti-NMDA-R ? Anti-VGKC ? 3 patients étaient séropositifs aux anti-NMDA-R soit 6.5%. De plus un avait des anticorps anti-VGKC,

-Steiner et al ⁽⁵²⁾ ont évalué, de manière rétrospective, le taux de ces anticorps dans des prélèvements sérologiques chez des patients suivis pour des pathologies psychiatriques chroniques dans le but de comparer les résultats des patients schizophrènes avec les autres (syndrome dépressif, personnalité borderline, et sujets contrôles). Il y avait 230 contrôles, 121 schizophrènes, 70 dépressifs et 38 personnalités borderline. Les anticorps anti-NMDA-R et AMPA-R étaient identifiés, puis secondairement le type d'immunoglobuline (IgG, IgA, IgM). Sur les 121 patients schizophrènes 12 étaient séropositifs (9.9%), 2 des 70 patients dépressifs l'étaient (2.8%), aucun chez les borderlines et 1 chez les 230 cas contrôles (0.4%),

Sur les 12 patients schizophrènes séropositifs 2 (1.65%) avaient des immunoglobulines de type IgG anti-NR1a, et donc ont vu leurs diagnostics modifiés (confirmés sur l'analyse du LCS) en celui d'encéphalite auto-immune anti-NMDA-R. Les 10 autres patients avaient d'autres types d'immunoglobulines : IgG anti-NR2b/NR1a (associés), IgM ou IgA. Aucun des 3 autres sujets non schizophrènes n'avait d'IgG anti-NR1a, il s'agissait d'IgA ou d'IgM. Cette étude montrait que 2 patients (1.65% de l'ensemble des schizophrènes) étaient étiquetés « schizophrènes » à tort et qu'ils s'agissaient d'authentiques encéphalites auto-immunes et pose directement la question de la recherche systématique de cette pathologie chez les patients psychotiques. Par ailleurs, les autres séropositifs à d'autres types d'immunoglobulines (différentes par leurs cibles antigéniques/épitopes ou par leurs classes IgA, IgM) nous interrogent davantage sur la physiopathologie de ces troubles psychotiques et posent la question du rôle de l'immunité et de l'identification de potentiels biomarqueurs à l'avenir. De plus les cibles des traitements pourraient être modifiées. C'est une ouverture pour des recherches futures.

-Pollak et al ⁽⁵³⁾. Ils ont réalisé une revue systématique de la littérature pour établir la proportion de patients psychotiques (schizophrènes, spectre des troubles schizophréniques et premier épisode psychotique) avec des auto-anticorps anti-NMDA-R. L'objectif étant

d'identifier la présence de ces anticorps chez des patients sans signe d'encéphalite, à qui avaient été posés initialement des diagnostics « psychiatrique ». 7 études : Zandi⁽⁵¹⁾, Tsutsui⁽⁵⁴⁾, Rhoads⁽⁵⁵⁾, Haussleiter⁽⁵⁶⁾, Masdeu⁽⁵⁷⁾, Steiner⁽⁵⁸⁾ et Hammer⁽⁵⁹⁾ ont été incluses soit 1441 patients. 115 (7.98%) parmi eux avaient des anticorps anti-NMDA-R, dont 21 patients (1.46%) des IgG. La prévalence de ces IgG était significativement supérieure aux sujets contrôles, alors que pour les autres classes d'immunoglobuline elle était moins évidente. Par ailleurs chez les 272 PEP, 14 avaient une sérologie positive (5.15%) dont 5 (1.8%) pour les IgG. Ces résultats rejoignent celle de l'étude précédente. Les auteurs concluent que l'avenir devra déterminer si ces patients avec ces IgG anti-NMDA-R devraient bénéficier d'une prise en charge différente (comment répondent-ils au traitement anti-psychotique ? À des immunomodulateurs ?)

-Masopust et al ⁽⁶⁰⁾. Ils ont également tenté d'estimer le nombre de patients PEP avec des anticorps anti-NMDA-R en comparant à des sujets sains. Étaient inclus 50 PEP et 50 volontaires sains. Aucun des patients inclus (volontaires ou PEP) étaient séropositifs. La méthode de détection utilisée n'était pas optimale.

-Pathmanandavel et al ⁽⁶¹⁾. La population étudiée était ici une population pédiatrique. 43 PEP dont l'âge était inférieur à 17 ans et 43 sujets contrôles. On analysait les prélèvements sérologiques et la présence d'anticorps anti antigènes de surfaces neuronales. Aucun des sujets contrôles n'avait de sérologie positive. 8 chez les PEP (18.5%) avaient des auto-anticorps, dont 6 anti-NMDA-R (parmi eux 5 IgG , 11.5%),

-Lennox ⁽⁶²⁾. De la même manière, ils ont exploré rétrospectivement, la prévalence des auto-anticorps anti-neuronaux chez des PEP, comparativement à des sujets sains. 228 PEP étaient inclus et 105 témoins. 20 patients PEP (9%) étaient positifs pour un anticorps anti-antigène de surface neuronale ce chiffre s'élevait à 4 (3.8%) chez volontaires sains. Pour les PEP, 7 (3%) étaient séropositifs aux anti-NMDA-R (versus 0% des contrôles), 11 (5%) pour les anticorps anti-VGKC (versus 3 chez les contrôles), 1 était positif aux deux (anti-NMDA-R et anti-VGKC). Il n'y avait pas de différence significative entre les PEP et les contrôles pour les anticorps anti LG11, CASPR2 OU GABA-R. Personne n'avait d'anticorps anti-AMPA-R. Cette étude confirmait que la prévalence des anticorps anti-NMDA-R était supérieure chez les PEP par rapport à des témoins. La différence n'était pas significative pour les anticorps avec d'autres cibles antigéniques. Il n'existait pas de grande différence phénotypique entre les PEP séropositifs et les autres. Ils concluent qu'il existe une proportion faible, mais non négligeable de patients PEP séropositifs aux Ig anti-NMDA-R, et qu'une complexification de la

nosographie et de la prise en charge thérapeutique va en résulter, notamment l'interrogation porte sur le potentiel usage des traitements immuno-modulateurs.

-Scott et al⁽⁶²⁾. Il s'agit d'une étude prospective visant une nouvelle fois à déterminer la prévalence de ces auto-anticorps dans le sérum des patients PEP et aussi d'étudier la réponse d'éventuels patients séropositifs à l'immunothérapie. 113 patients PEP ont été inclus. 6 avaient des auto-anticorps : 4 des anticorps anti-NMDA-R (soit 3.5%), 1 anti-VGKC et 1 un auto-anticorps de nature indéterminée. Ces patients ont tous débuté un traitement anti-psychotique, dont la durée était trop courte pour pouvoir en apprécier les effets. Les 4 patients NDMAR ont commencé l'immunothérapie moins d'une semaine après leur admission. 2 de ces patients ont présenté un authentique tableau d'encéphalite auto-immune (anticorps anti-NMDA-R) soit 1.7% de l'ensemble de ces PEP. Les 2 autres patients NMDA-R et le VGKC-R avaient des symptômes purement psychiatriques. 3 des patients NMDA-R avaient aussi une ponction lombaire « inflammatoire » avec la présence d'une bande oligoclonale et d'anticorps anti-NMDA-R détectées dans le LCS. Les Ig n'ont pas été retrouvées dans le LCS du 4ème patient NMDA-R , mais il avait tout de même un profil « inflammatoire » (pléiocytose lymphocytaire). Parmi ces 4 patients, l'un a été traité en réanimation (un des deux qui présentait une encéphalite limbique) et les 3 autres en neurologie. Le traitement immunomodulateur s'est révélé efficace, chez un des deux patients NMDA-R sans encéphalite. Le patient VGKC a également bénéficié d'un traitement par corticothérapie et immunoglobulines intra-veineuse qui s'est montré efficace. Le dernier patient a été perdu de vue. Cette étude montrait qu'un certain pourcentage de patients admis pour PEP avaient des auto-anticorps anti récepteurs de surface neuronale qui étaient responsable de la symptomatologie (indépendamment de l'évolution vers une encéphalite limbique). Ces patients répondent aux traitements immuno-suppresseurs.

-Mantere et al⁽⁶³⁾. Recherche sérologique d'anticorps anti-antigènes de surface neuronaux chez 70 PEP, 6 sujets UHR et 34 contrôles. 1 seul patient avait été séropositif (anticorps anti-NMDA-R) et c'était un patient UHR.

Critères de définition des PEP à « hauts-risques » de développer une encéphalite auto-immune

Ainsi, ces encéphalites auto-immunes sont devenues un enjeu diagnostique majeur dans la prise en charge initiale des PEP. Le diagnostic requiert la mise en évidence des auto-anticorps. Le dosage systématique de ces derniers est remis en question. Leur identification sur des

prélèvements sérologiques est coûteuse, et à risque de faux-positifs. Certains auteurs ont élaboré des critères basés sur l'histoire clinique et les examens para cliniques afin de sélectionner les patients devant être testés.

-Scott ⁽⁶²⁾ proposait deux séries de critères basés sur les données de la littérature et sur leurs expériences cliniques afin de déterminer chez qui rechercher les auto-anticorps. Un premier épisode psychotique d'installation rapide, d'emblée sévère associé à des signes neurologiques ou des signes d'atteinte cognitive.

Leur seconde série consistait à définir des critères « par défaut ». Ne doivent pas être testés les patients chez qui la durée de psychose non traitée était supérieure à 4 semaines, la période prodromale avait été longue, absence de troubles cognitifs ou du langage, ou absence d'anomalie neurologique.

-Herken et al⁽⁶⁴⁾ ont défini deux autres séries de critères, basés sur la présence soit de drapeaux « rouges » ou de drapeaux « jaunes ».

Drapeaux rouges : profil LCS « inflammatoire » sans signe d'infection, signes épileptiques ou déficit neurologique, suspicion de syndrome malin des neuroleptiques, anomalies sur l'IRM cérébrale, anomalies à l'EEG.

Drapeaux jaunes : céphalées, catatonie, présence d'une autre maladie auto-immune (ex : dysthyroïdie, hyponatrémie, progression rapide de la psychose (en dépit du traitement), aphasie ou dysarthrie, mouvements anormaux, troubles de la conscience.

Warren et al ⁽⁶⁵⁾ ont analysé les caractéristiques de ces critères en terme de sensibilité et spécificité sur la base des cas décrits dans la littérature. Ils ont appliqués ces différents tests sur 240 patients dont le diagnostic final était celui d'une encéphalite auto-immune mais dont la présentation initiale était un premier épisode psychotique, plus une série de 18 cas de leur propre centre soit 258 patients,

Test A (Scott et al, première série de critères) avait une sensibilité de 97.3% et une spécificité de 85.4%. Il avait détecté 251 cas sur 258. 4 patients avaient présenté des symptômes évoluant lentement. AUC (aire sous la courbe ROC) = 0.873

Test B (Scott et al, seconde série de critères) : Seulement 5 cas sur les 258 ont été détectés soit une sensibilité très faible de 27.2%. Il ne peut être recommandé.

Test C (drapeaux « rouges ») : Se : 93% Sp : 78.6%. AUC:0.858

Test D (drapeaux « jaunes ») : Se : 99.2%, mais spécificité médiocre : 24.3%. AUC : 0.617,

Cette analyse présentait un certain nombre de limites, soulignées par les auteurs, notamment dans le choix d'analyser rétrospectivement des données de la littérature qui tend à limiter la généralisation de ces résultats. Les test A et C sont ceux qui ont les meilleures performances. Le test C fait davantage appel aux examens para cliniques notamment l'IRM cérébrale. La présentation et l'évolution clinique ont une grande importance dans ces critères, en pratique il a été montré qu'il était parfois difficile d'établir aussi précisément ces caractéristiques cliniques. De plus certaines encéphalites auto-immunes ont parfois des présentations purement psychiatriques. Pollak demandait d'aller plus loin et de dépister systématiquement tout patient présentant un premier épisode psychotique à l'aide d'une ponction lombaire, qui selon lui serait plus utile qu'une imagerie cérébrale dans le contexte du PEP. Qu'en est-il de l'imagerie cérébrale dans le diagnostic d'encéphalite auto-immune ?

Imagerie cérébrale et encéphalites auto-immunes anti NMDA-R :

Aspects en IRM d'une encéphalite limbique :

Dans le contexte d'une suspicion d'encéphalite limbique, l'IRM a plusieurs fonctions : d'une part apporter des arguments en faveur du diagnostic, d'autre part éliminer des diagnostics différentiels.

L'IRM en faveur du diagnostic peut révéler des hyper signaux en séquence T2 et T2 FLAIR des zones temporo-mésiales de manière uni ou bilatérale, associées parfois à une prise de contraste après injection de gadolinium.

En 2006 sur une série de 13 cas d'encéphalites limbiques (étiologies infectieuses exclues), Urbach et al⁽⁶⁸⁾ ont montré l'évolution sur plusieurs mois de ces pathologies sur l'imagerie. 11 de ces patients (84%) avaient des hypersignaux temporo-mésiaux (7 de manière unilatérale et 4 bilatérale), cette IRM étant réalisée dans les 3 mois par rapport au début des symptômes. Ces altérations concernaient les différentes structures du système limbique : l'uncus, le noyau amygdaloïde, l'hippocampe . Les lésions pouvant s'étendre au gyrus para-hippocampique (fusiforme), le gyrus entorhinal, le lobe temporal, les foliums du cervelet, les thalamus ou les noyaux dentelés, en rapport avec la diversité phénotypique des différentes encéphalites auto-immunes (encéphalite limbique, mais aussi d'autres syndrome neurologiques : dégénérescence cérébelleuse, homme raide etc .) L'évolution montrait globalement une

rémission de ces anomalies de signal, pouvant persister plusieurs mois, mais accompagnées d'une atrophie de la(les) zone(s) concernées. L'IRM doit être réalisée dans le plan bihippocampique afin de mettre en évidence des lésions temporo-mésiales parfois discrètes. Si plus de 80 % des IRM encéphaliques sont pathologiques à la phase d'état, une IRM normale n'écarte pas l'EI.

Imagerie cérébrale et encéphalite anti-NMDA-R

L'IRM dans ce contexte serait plus fréquemment « normale » que dans d'autres types d'encéphalites auto-immunes, du moins les anomalies à un stade précoce sont très subtiles.

Thomas et al ⁽⁶⁷⁾ ont suivi 44 cas d'encéphalites anti-NMDA-R : Initialement l'imagerie était normale chez 34 patients soit 77%. Les 23% de patients avec des anomalies sur cette IRM présentaient des anomalies à types d'hypersignaux FLAIR dans les régions temporo-mésiales. Dans cette série de cas, ni le protocole, ni le type d'IRM ne sont précisées.

De la même manière Warren et al ont répertorié 240 cas rapportés de la littérature d'encéphalites anti-NMDA-R initialement présentés sous la forme d'un PEP. 26% d'entre eux avaient des anomalies caractéristiques à l'IRM. Ces statistiques rejoignent celles de leurs propres séries de 18 cas où 5 patients soient 27.8% avaient une IRM avec des anomalies évocatrices. Nous ignorons également le type d'IRM utilisée (puissance du champ magnétique?) et le(s) protocole(s). De plus, il n'est pas précisé le moment de réalisation de l'IRM par rapport au début des symptômes. Réalisée trop précocement, elle risque d'être normale. Dalmau et Rosenfeld estimait à 35% le taux de ces patients avec des anomalies IRM, ce qui rejoignait les estimations de Da rocha et Titulaer (33%).

Quoiqu'il en soit, ces données laissent tout de même à penser que l'IRM initiale dans ces encéphalites à anti-NMDA-R peut être normale dans un pourcentage important de cas aux alentours de 70%. Quand des anomalies sont présentes, les plus fréquentes sont celles d'une encéphalite limbique (uni- ou bi-latérale) . Les anomalies de signal peuvent être localisées au niveau temporel interne, insulaire, du pulvinar et de l'hypothalamus. De plus d'autres signes peuvent être présents : cérébellite, anomalies de signal du striatum, du cortex, parfois un tableau de rhombencéphalite.

Parfois il existe de manière transitoire des rehaussements corticaux après injection de gadolinium, cependant la plupart du temps il n'y a pas de prise de contraste. Le plus souvent, la diffusion n'est pas restreinte, et on ne note pas de micro-saignements.

Ces anomalies de signal en FLAIR disparaissent progressivement avec la mise en place du traitement immuno-modulateur. En revanche il peut persister des séquelles définitives, notamment à type de sclérose hippocampique, parfois sévère. (illustration 7)

L'IRM est donc très importante dans le suivi de ces patients avec une encéphalite auto-immune anticorps anti-NMDA-R. De manière consensuelle ⁽⁷¹⁾, c'est un examen qui devrait être réalisé systématiquement à 6 mois suite à la mise en place du traitement, afin de s'assurer de l'efficacité de ce dernier. En conséquence, il est logique de la réaliser au stade initial, afin d'avoir un examen de référence qui servira tout au long du suivi du patient. Il faut s'attendre à un certain nombre d'IRM normales, autour de 66%, initialement. Cependant des anomalies peuvent apparaître par la suite, en fonction de l'efficacité du traitement, et nous avons vu qu'il existe fréquemment des séquelles sur l'imagerie. Ces séquelles détectées par l'IRM, pourront avoir des manifestations cliniques : troubles cognitifs, troubles épileptiques... Par ailleurs l'IRM initiale est indispensable afin d'éliminer ou de proposer des diagnostics différentiels. Elle peut redresser complètement le diagnostic en mettant en évidence une tumeur gliale localisée au niveau temporelle. Ou bien, proposer des arguments pour un autre type d'encéphalite : d'étiologie herpétique (restriction diffusion, micro-saignements) ou même tenter d'apporter des arguments pour tel ou tel type d'auto-anticorps dans le cadre d'encéphalite auto-immune (cf supra).

Le guide du bon usage de la société française de radiologie préconise l'IRM systématique devant une suspicion d'encéphalite.

De plus en cas de suspicion d'encéphalite auto-immune chez un patient adressé pour une symptomatologie de premier épisode psychotique, les anomalies à l'IRM font partie des « drapeaux rouges » listés par Herken et al. À elles seules elles ne suffisent pas à établir un diagnostic, mais présentes dans un tel contexte elles peuvent accélérer et optimiser la prise en charge.

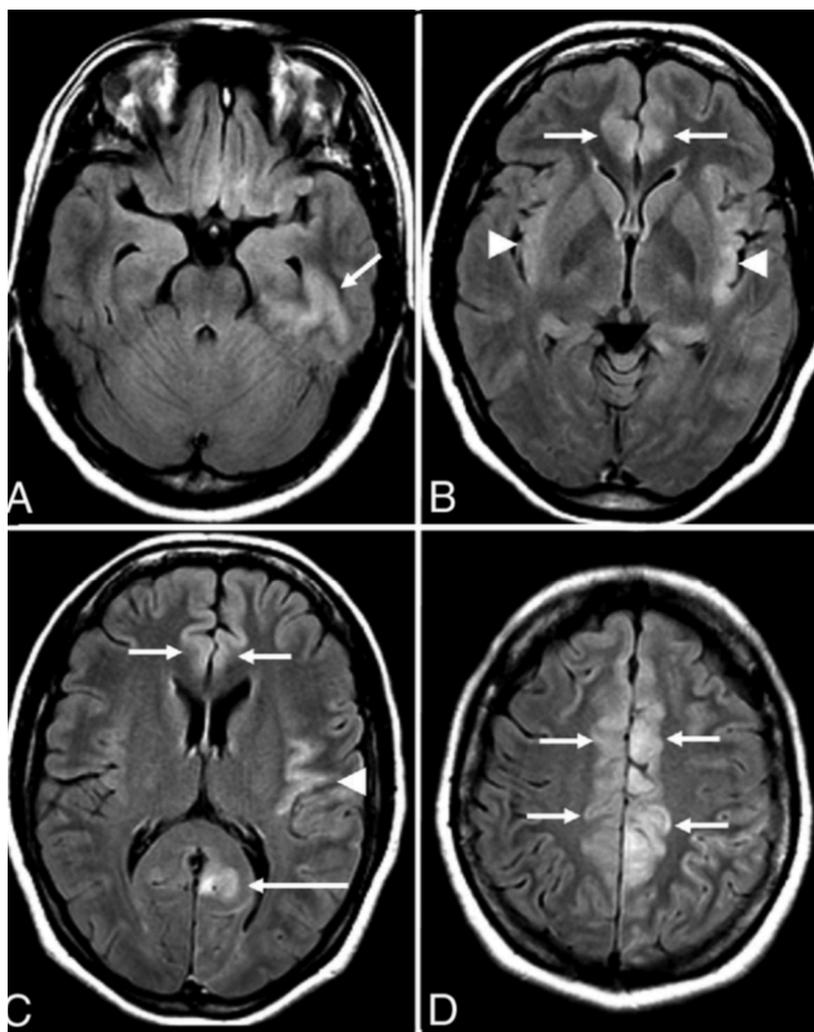


Illustration 7. Aspect IRM d'un encéphalite auto-immune anti NMDA-R, d'après AJNR⁽⁶⁶⁾

Exemple d'un cas au CHU d'Amiens.

Nous rapportons ici l'histoire d'une patiente hospitalisée en psychiatrie dans le cadre d'un PEP et adressée au service de radiologie suite à une détérioration de son état neurologique. Elle s'était présentée une première fois aux urgences pour des céphalées associées à un fébricule, le scanner cérébral qui avait été réalisé est revenu comme normal, et un retour à domicile avec prescription de paracétamol a été proposé. Quelques jours plus tard la patiente avait présenté une symptomatologie de type psychotique avec un délire de persécution et des hallucinations auditives ce qui a conduit à une hospitalisation dans un service de psychiatrie avec un diagnostic de « bouffée délirante aiguë ». Une IRM avait été réalisée avec différentes séquences initiales : axiales diffusion b1000, T2*, cube FLAIR, 3D tof. (Illustration 8)

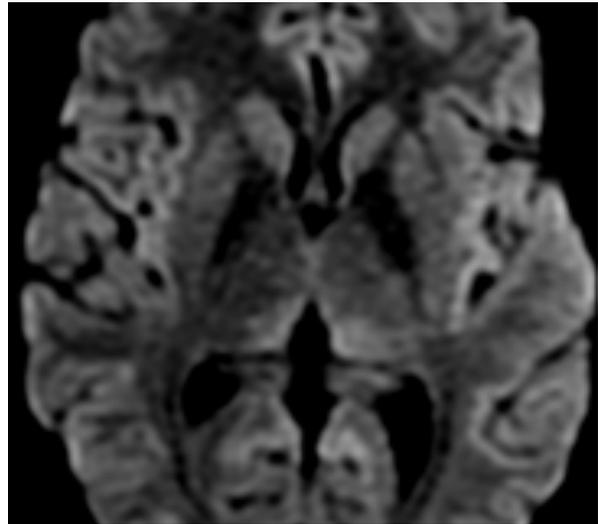
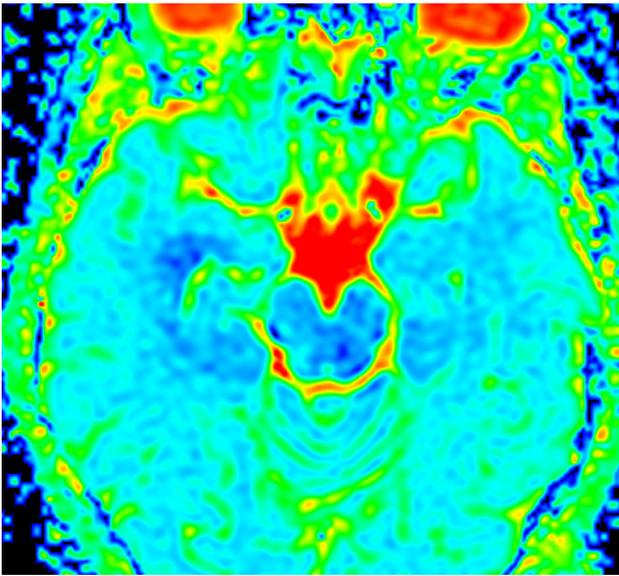


Illustration 8, : Cartographie ADC à gauche et axiale diffusion B1000 à droite. Restriction du coefficient de diffusion au niveau insulaire et des pédoncules cérébraux. Sur l'image de gauche, les thalamus sont très discrètement en hypersignal de diffusion

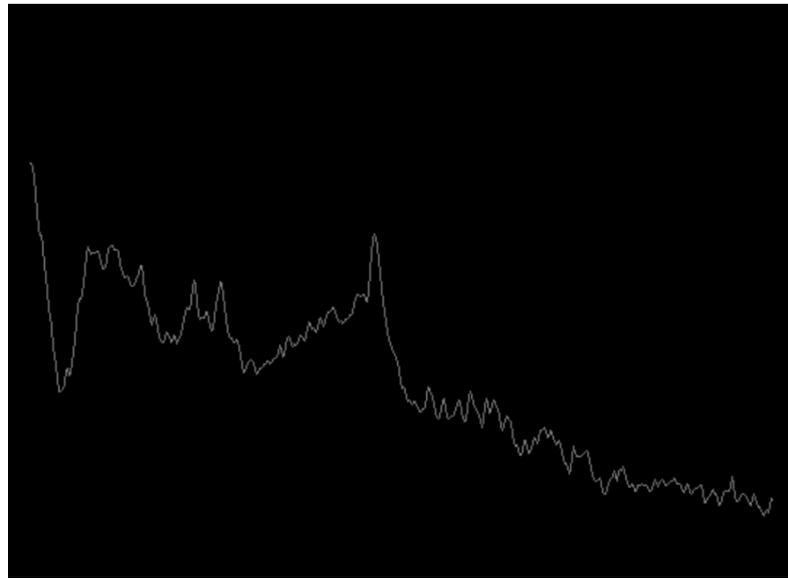
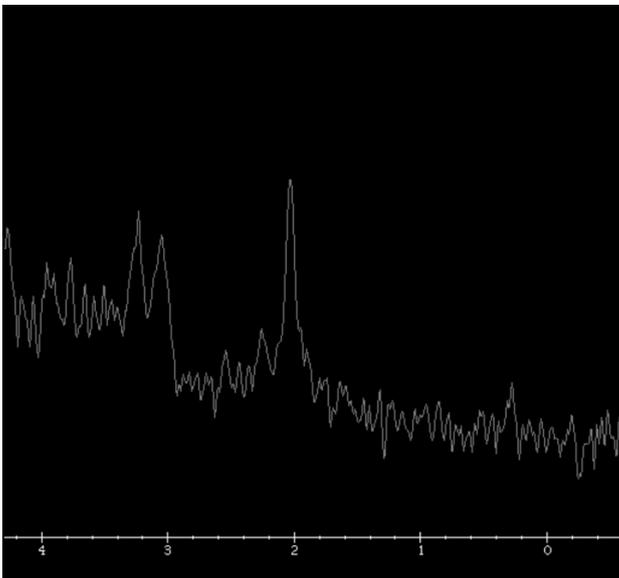


Illustration 9. Illustration 13 : Profil spectroscopique mettant essentiellement en évidence un profil glutamatergique, en rapport avec un processus d'excitotoxicité.

L'IRM réalisée avait été interprétée dans un premier temps comme normale par un radiologue junior, puis après relecture un neuro-radiologue plus expérimenté a mis en évidence des restrictions du coefficient de diffusion sur la cartographie dans certaines zones : pédoncules cérébraux et thalami notamment. Cela a conduit, en connaissance de l'histoire clinique à la réalisation d'une analyse spectroscopique (illustration 9) à temps long et court monovoxel, au niveau thalamique. Cette dernière mettait en évidence, outre une diminution du rapport Naa/cr (dysfonctionnement neuronal peu significatif), un profil glutamatergique en rapport avec des phénomènes d'excitotoxicité. Le diagnostic d'encéphalite auto-immune à anti-NMDA-R a ainsi été suspecté. Les investigations qui ont été faites par la suite ont corroboré le diagnostic. Notamment la ponction lombaire avec une pléiocytose lymphocytaire et la présence d'immunoglobulines G anti-NMDA-R.

La patiente a bénéficié d'une exploration radiologique pelvienne (échographie puis IRM) mettant en évidence un tératome ovarien. Elle a bénéficié d'un traitement par corticothérapie et immunomodulateurs ce qui a conduit à une rémission progressive de toute la symptomatologie et un « nettoyage » des lésions sur l'IRM de contrôle.

Ce cas clinique relate un cas d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-NMDA-R, de présentation archétypique, avec les 3 phases cliniques : prodromale, psychotique puis de dégradation neurologique. L'imagerie a apporté de forts arguments en faveur du diagnostic final. Il faut noter que les anomalies sont parfois très subtiles, visibles uniquement sur certaines séquences et pas forcément sur le FLAIR. Dans ce cas l'examen avait même été interprété dans un premier temps comme normal, pourtant a posteriori il n'y avait plus de place au doute. Il est nécessaire que ces examens soient de qualité irréprochable et interprétés si possible par un neuroradiologue.

Intérêts majeurs d'une IRM systématique lors du bilan initial .

Depuis 2007 et la découverte de cette entité que sont les encéphalites auto-immunes, ces dernières ont modifié notre regard sur la pathologie psychotique et notamment le premier épisode. Nous avons vu que depuis cette date, ces pathologies que l'on pensait très rares sont en fait bien plus fréquentes. Certaines études montrent que 1 à 2% des patients se présentant pour un PEP, en réalité ont développé une encéphalite auto-immune, dont la principale est celle liée aux auto-anticorps anti-NMDA-R. De plus la prévalence des anticorps onco-neuronaux dans cette population est bien plus élevée que dans la population générale et ouvre la voie à des nouvelles possibilités thérapeutiques et aussi de notre compréhension de la physiopathologie de ces maladies.

De nombreux spécialistes demandent à ce que soit dépistées systématiquement ces potentielles encéphalites auto-immunes chez tout patient présentant un premier épisode psychotique. D'autres nuancent en proposant de ne le réaliser que chez certains patients sélectionnés sur certains critères cliniques et/ou para-cliniques. Se baser uniquement sur des critères cliniques et anamnestiques nous paraît difficile. L'étude de Warren (cf supra) est très intéressante, mais le caractère rétrospectif fait qu'il est difficile d'évaluer réellement la pertinence de ces critères cliniques et anamnestiques, notamment représentés par le test A (qui avait le meilleur rendement en terme de Se et Sp). En pratique l'évaluation initiale d'un patient avec un premier épisode psychotique est difficile (patient parfois difficilement interrogeable et examinable,etc.), de plus la symptomatologie en psychiatrie et souvent sujette à subjectivité.

Pollak souhaitait dépister tous les patients avec un PEP à l'aide de la ponction lombaire qui selon lui serait plus utile que l'IRM. Il est vrai que l'IRM dans ce contexte de recherche de signes d'encéphalites auto-immune chez un PEP est moins sensible que la ponction lombaire qui présente un double intérêt : dans un premier temps montrer des signes d'inflammation du LCS, puis permettre la détection des auto-anticorps (car les prélèvements sérologiques sont à risque de faux positifs). Dans le cadre des encéphalites anti-NMDA-R l'IRM initiale peut être sans anomalies évidentes dans 66% des cas. Encore faut-il que cette IRM soit réalisée et interprétée dans de bonnes conditions, ce qui n'est pas nécessairement le cas dans la littérature dont nous tirons ces chiffres, qui détaillent rarement les protocoles utilisés. La puissance du champ magnétique augmente la sensibilité de l'IRM dans la recherche de ces signes précoces

d'inflammation, par ailleurs la réalisation d'un protocole adapté est absolument indispensable (comportant des séquences de diffusion $b=1000$ et un 3D FLAIR).

Si la question de la nécessité de l'IRM se posait dans l'unique but d'obtenir des arguments pour une maladie auto-immune cérébrale dans un contexte de PEP, il faudrait la réaliser. Même si normale au début, elle paraît indispensable pour le suivi à long terme, notamment pour la recherche de séquelles où la comparaison avec un examen initial de référence est indispensable. De plus, en cas de positivité elle apporte des arguments forts permettant de débiter un traitement immédiatement. Elle sert aussi au diagnostic différentiel. Elle est non invasive, à la différence de la ponction lombaire, geste sujet à des complications plus ou moins graves (douleurs lors du geste, céphalées, syndrome post-ponction lombaire, hypotension intra-crânienne...). La question n'est pas de savoir quel est l'examen le plus pertinent entre l'IRM et la PL. Il est évident que ces investigations sont complémentaires dans le cadre du bilan d'une encéphalite.

Seulement, l'IRM, dans le contexte d'un bilan d'investigation initial d'un PEP n'a pas uniquement pour vocation de diagnostiquer ou d'éliminer une encéphalite auto-immune. Il ne s'agit que d'un diagnostic différentiel parmi d'autres. Nous avons en effet insisté sur l'étendue de la gamme de ces derniers. La réalisation d'une IRM cérébrale dans ce bilan initial nous paraît ainsi très intéressante. Il s'agit d'un examen peu invasif et qui permettrait de s'assurer de l'absence d'un autre diagnostic, différentiel, modifiant considérablement la prise en charge. Dans la gamme des examens para-cliniques disponibles actuellement, l'IRM est l'examen qui permet d'investiguer le plus de ces diagnostics différentiels.

Par ailleurs, cette fonction de l'IRM ne se limite pas à éliminer un diagnostic différentiel. La pathologie psychotique, reposant sur un substrat étio-pathogénique « organique » constitue en elle-même un diagnostic. L'imagerie cérébrale fait partie aujourd'hui des examens clés pour en rendre compte.

Imagerie du premier épisode psychotique : Repenser le rôle de l'imagerie initiale.

Si les progrès en imagerie ont été fulgurants ces dernières années, c'est aussi le cas en psychiatrie. Le regard porté sur les maladies psychotiques a évolué. Désormais la schizophrénie constitue une entité diagnostique à part entière, qui évolue progressivement, par étapes, comme nous l'avions défini en introduction. Ce changement conceptuel élargit aussi le rôle potentiel de l'IRM qui ne se limite plus à éliminer un diagnostic différentiel, mais qui justement pourrait avoir un rôle prédictif et diagnostique dans la psychose. Nous verrons l'exemple du score d'âge cérébral, nouvel outil issu des techniques d'intelligence artificielle, qui pourrait s'appliquer en pratique clinique.

Nouveaux concepts et apport des nouvelles techniques : Vers une Imagerie prédictive et diagnostique dans le PEP

Repenser la schizophrénie⁽⁶⁸⁾

La schizophrénie et les maladies psychotiques ont été considérées pendant des décennies comme des diagnostics d'élimination. Par ailleurs ces maladies étaient associées à des thérapies souvent peu efficaces et chargées d'effets secondaires. Plusieurs théories ont traversé le 20^e siècle sur la physiopathologie de la psychose. Les approches basées sur la psychologie clinique et la psychanalyse, puis des théories neurobiochimiques ayant permis l'avènement des anti-psychotiques. Ces visions ne sont pas forcément fausses et dénuées d'intérêt. Cependant elles sont difficilement viables par elles même, n'expliquant pas l'ensemble des constatations en rapport avec la schizophrénie. Plus récemment les approches neurodéveloppementales ont changé le regard porté sur les mécanismes de ces maladies. Cette approche a été suggérée il y a plus de vingt ans, mais ce n'est qu'aujourd'hui que grâce aux progrès techniques, ces théories ont pu éclore.

La schizophrénie serait un ensemble de troubles neurodéveloppementaux qui impliqueraient des altérations des circuits cérébraux. La psychose apparaît presque toujours à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, avec un pic entre 18 et 25 ans, lorsque le cortex préfrontal est en train de se développer. Nous ne comprenons pas encore tous les changements qui interviennent dans le développement cortical normal ou anormal au cours de cette période. Les études de neuro-imagerie longitudinales montrent des changements dans la densité de la substance grise jusqu'au milieu de la vingtaine, le cortex préfrontal étant le dernier à mûrir.

Bien que la psychose schizophrénique apparaisse généralement entre 18 et 25 ans, plusieurs études longitudinales basées sur la population indiquent que les problèmes se manifestent bien plus tôt. Des études de cohortes de grandes ampleurs ont montré que les patients schizophrènes présentaient des troubles de la maturation cérébrale associés à des retards du développement dès la première année. De plus on a démontré que le QI des patients schizophrènes est diminué de manière précoce et persistante dans cette population. Ces signes précurseurs de la schizophrénie sont subtils et peu spécifiques, mais la cohérence de ces résultats soutient l'hypothèse selon laquelle la psychose n'émerge pas d'un cerveau totalement sain.

L'apparition de la maladie psychotique serait due à des perturbations survenant à des moments clés de la maturation cérébrale. La fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte sont marqués par l'émergence des troubles psychotiques avec un pic d'incidence qui survient entre 18 et 25 ans. Mais il est possible de penser que ces troubles se produisent sur une structure cérébrale déjà perturbée. 2 périodes critiques du neuro-développement sont classiquement individualisées. La période pré et péri-natale durant laquelle se déroulent des processus de prolifération, migration, arborisation et myélinisation. Elle est à risque de perturbations liées aux infections, aux carences nutritionnelles, à l'exposition à un certain nombre de facteurs environnementaux. La période s'étendant de l'enfance tardive à l'adolescence est également hautement critique concernant la maturation cérébrale. Des phénomènes de myélinisation, d'élagage synaptique se déroulent dans l'ensemble du cerveau mais avec une chronologie différente selon les zones cérébrales concernées et le sexe, certains suivant une courbe linéaire d'autres non. Cette période aboutit à une augmentation globale de la substance blanche et une diminution de la substance grise. Des changements s'opèrent également en terme de connectivité, et des neuro- récepteurs. La fin de l'adolescence correspond aussi à la maturation du cortex pré-frontal. Des modèles animaux ont suggéré que les remaniements des circuits neuronaux concernés était bien particulier en favorisant l'élagage des synapses excitatrices et la prolifération des circuits inhibiteurs. Ce stade tardif de la maturation cérébrale implique un étalonnage minutieux de l'équilibre excitateur-inhibiteur dans le cortex, le cortex préfrontal étant la dernière région à se former. En tant que modulateur privilégié, l'innervation dopaminergique du cortex pré-frontal est accrue durant cette période. Certains ont émis l'hypothèse que la trajectoire chez les enfants développant la schizophrénie pourrait inclure une élaboration réduite des voies inhibitrices et un élagage excessif des voies excitatrices conduisant à une altération de l'équilibre excitateur- inhibiteur dans le cortex préfrontal. Le

modèle qui émerge de cette perspective neurodéveloppementale est celui d'une « agression » précoce, suivie d'une période de latence pendant une grande partie du développement neuronal et de l'émergence d'une psychose à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte ⁽⁶⁹⁾. Certains parlent de la théorie en « deux temps », une première agression aurait lieu durant les phases précoces cérébrales du développement cérébral perturbant ainsi la seconde phase, tardive de cette maturation.

Le changement le plus fondamental résultant de cette nouvelle conceptualisation de la schizophrénie en tant que trouble neurodéveloppemental est peut-être la notion de trajectoire de la maladie. Si le trouble commence dans la vie prénatale ou périnatale, alors la psychose de la fin de l'adolescence doit être considérée non pas comme le début mais comme un stade tardif du trouble. Ainsi nous retrouvons les quatre stades de la schizophrénie que nous évoquions en introduction ; du stade prodromal à la maladie chronique et résistante. Actuellement, le diagnostic est basé sur les symptômes et les signes cliniques de la psychose. Nous allons voir qu'un des enjeux majeurs de la recherche est le développement de biomarqueurs fiables des différents stades évolutifs de la maladie.

Un biomarqueur est « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme indicateur des procédés biologiques normaux, des procédés pathogènes ou des réactions pharmacologiques à une intervention thérapeutique ». Cette recherche d'objectivité est indispensable avec cette conception moderne de la maladie mentale. En effet, caractériser de manière objective les différents stades de la maladie permettraient une prise en charge optimisée car individualisée. Or en pratique clinique il est très difficile de déterminer sur la base d'éléments clinico-socio-démographiques quels sont les patients à risques, en effet la littérature à ce sujet est contradictoire ⁽⁷⁵⁾. L'apport de l'imagerie cérébrale dans ce contexte est considérable car elle permettrait d'individualiser à l'échelle de groupes, des altérations propres à la maladie psychotique et qui sont parfois différentes selon le stade d'évolution de la maladie. Ces altérations touchent l'ensemble des modalités d'évaluation de l'état cérébral en IRM.

Principales altérations associées à la maladie psychotique.⁽⁷³⁾

Nous résumons dans le tableau 1 les principales anomalies associées au PEP d'une part (stade 2) et à la schizophrénie (stade 3 et 4) d'autre part. Ainsi, le PEP est associé à une diminution d'épaisseur corticale (mise en évidence notamment grâce aux techniques volumétriques voxel

à voxel) touchant en particulier certaines régions^(70,71) : le système limbique et les régions frontales notamment le cortex pré-frontal dorso latéral. Il existe aussi une atteinte des noyaux gris centraux tels les thalamus, les amygdales et les têtes des noyaux caudés, mais aussi de l'intégrité de certains faisceaux de substance blanche^(70,73). Les techniques telles que la spectroscopie montrent aussi des perturbations localisées⁽⁷²⁾, se traduisant par une diminution du N-acetyl-aspartate au niveau thalamique, frontal et temporal. Les patients chroniques présentent une atteinte beaucoup plus diffuse témoignant ainsi de l'évolutivité du trouble. Il existe aussi des altérations de l'activation cérébrale révélée par l'IRM fonctionnelle avec des patterns identifiés touchant essentiellement le système limbique et le cortex frontal, et s'étendant chez les patients schizophrènes.

	PEP	Schizophrènes
Substance grise	Diminution d'épaisseur corticale touchant : - insula - thalami - noyaux amygdaliens -cortex cingulaire antérieur -cortex pré frontal dorso-latéral	Diminution d'épaisseur corticale touchant l'ensemble du cortex, aboutissant tardivement à une atrophie cortico-sous-corticale diffuse.
Substance Blanche	Perturbations de la connectivité de faisceaux de substance blanche : - aires frontales - corps calleux - aires postérieures	Perturbations de la connectivité de faisceaux de substance blanche : -corps calleux -radiations thalamiques -corona radiata -fornix - Cingulum -Faisceaux rétro-lenticulaires de la capsule interne -capsule externe -aires frontales -aires postérieures
Spectroscopie	Diminution du NAA (N-acetyl-aspartate) localisée : - lobe frontal - lobe temporal - thalamus	Diminution du NAA (N-acetyl-aspartate) localisée : - lobe frontal - lobe temporal - thalami -ganglions de la base
IRM fonctionnelle	Perturbations de l'activation (hyper ou hypo activation) : - Cortex frontal -Système limbique	Anomalies beaucoup plus diffuses.

Tableau 4 : Principales altérations liées au PEP et à la schizophrénie.

Imagerie et prédiction du risque de récurrence :

Dans le domaine spécifique de la transition psychotique, des algorithmes de détection des sujets à haut risque présentant un risque de conversion ont été développés sur la base de mesures d'épaisseur corticale. Ainsi ce classificateur avait pour but uniquement sur la base d'anomalies structurelles chez des sujets à haut-risques de déterminer, lesquels d'entre eux allaient évoluer vers la transition psychotique.

En 2009 Koutsouleris⁽⁷⁴⁾ a développé un tel classificateur qui obtenait une sensibilité (82%) et une spécificité (94%) dans la prédiction du devenir clinique de patients à très haut-risques. Largement supérieur à l'examen clinique, il arrivait à prédire le suivi de ces patients sur la base d'anomalies structurelles présente avant la psychose (Régions péri-sylviennes, CGA, limbique et para limbiques) . Depuis de nouveaux algorithmes ont été développés avec des performances supérieures.

Ainsi un des enjeux majeurs de la recherche concernant l'imagerie du premier épisode consiste en la détermination de biomarqueurs fiables. De nombreux travaux ont été réalisés à l'échelle de groupes de patients. Une approche plus individuelle, notamment de prédiction du risque est désormais envisageable. De plus ces approches en imagerie étaient limitées au domaine de la recherche, or il est désormais possible d'intégrer ces données dans une approche clinique. Nous allons l'illustrer par l'exemple des applications potentielles du score d'âge cérébral déterminé par des méthodes de deep learning.

Exemple de l'application du score d'âge cérébral : nouveau biomarqueur des altérations cérébrales associées au PEP.

Score d'âge cérébral déterminé par des méthodes d'intelligence artificielle

Le cerveau humain évolue tout au long de la vie. Le processus de maturation et de vieillissement humain provoque en effet certains changements dans la structure du cerveau. Bien que constituant un phénomène dynamique complexe mettant en jeu de nombreux facteurs intrinsèques ou extrinsèques, ce processus se déroule de manière similaire en moyenne au sein de la population. Deux phases sont individualisées : Une première s'étendant durant la vie foetale jusqu'à environ 30 ans et constitue le neurodéveloppement. Ce dernier

correspond à des modifications dynamiques du cerveau suivant des schémas régionaux et non linéaires d'événements hautement coordonnés et séquencés de processus à la fois progressifs (croissance cellulaire, myélinisation) et régressifs (par exemple, élagage synaptique) ^(76, 77). La seconde phase est liée au vieillissement et se caractérise au niveau structural par une diminution globale du volume cérébral avec des variations importantes selon les régions concernées. Le volume de matière grise diminue régulièrement tout au long de l'âge adulte tandis que le volume de matière blanche suit une courbe en « U » inversé culminant au milieu de la vie^(78,79). Le cortex pré-frontal étant particulièrement concernée par cette perte de volume⁽⁸⁰⁾. À la base de ces changements macroscopiques se trouve une multitude d'événements moléculaires et cellulaires. Ceux-ci incluent, entres autres, une altération de la signalisation calcique, des altérations génomiques, une réduction de la synaptogenèse, une démyélinisation, une activation microgliale et des modifications du métabolisme cellulaire ⁽¹⁰⁸⁾. En IRM, ces modifications peuvent se traduire par une perte de volume ou une modification du signal des structures impliquées. Certains auteurs ont donc proposé des outils utilisant des techniques de deep learning ou machine learning permettant de prédire l'âge d'un sujet sain à partir des images d'IRM cérébrales, notamment d'une seule séquence 3D T1. Certains sujets peuvent dévier de la trajectoire « normale » de ce vieillissement cérébral et présentent un âge prédit significativement différent de leur âge civil ou chronologique. Cette différence entre l'âge prédit et l'âge réel correspond au score d'âge cérébral, ce dernier permettant de quantifier les perturbations de l'évolution cérébrale normale et de capter des altérations sur l'ensemble du parenchyme cérébral.

Dans le contexte de la maladie psychotique une telle évaluation se révèle intéressante d'un point de vue fondamental mais aussi d'un point de vue clinique notamment en considérant le modèle que nous avons exposé précédemment. L'émergence de la maladie psychotique a lieu le plus souvent entre 18 ans et 35 ans, succédant immédiatement à l'adolescence période cruciale du neurodéveloppement durant laquelle le cerveau est profondément remodelé ⁽⁸²⁾. Au niveau macroscopique, des réductions significatives de la substance grise (SG) dans les cortex préfronto-temporo-limbiques peuvent refléter ce processus de maturation, qui façonne le substrat d'un comportement complexe et intégré dans la vie adulte. La physiopathologie de la schizophrénie demeure encore très discutée et de nombreuses hypoyhèses étiopathogéniques ont été formulées. Pour certains⁽⁸³⁾ il s'agit d'une maladie du neurodéveloppement. La psychose chronique serait due à des perturbations de la maturation

cérébrale en lien avec des agressions environnementales (toxiques, infections par exemple) sur un terrain génétique vulnérable. Les périodes les plus à risques étant la périnatalité (neurodéveloppement précoce), l'enfance tardive et l'adolescence (neurodéveloppement tardif). La maladie pourrait être la conséquence d'un processus se déroulant en deux temps : Le processus neurodéveloppemental «tardif» serait perturbé durant cette période vulnérable en raison d'une première fragilisation ayant eu lieu précocement lors des périodes pré- et périnatale. Cette théorie suppose que les systèmes corticaux d'ordre supérieur impliquant des structures préfrontales, temporales et limbiques sont sensibles à des écarts par rapport à leurs trajectoires de maturation.

Données de la littérature

Il existe 5 articles principaux ayant étudié le score d'âge cérébral dans des populations schizophrènes, c'est à dire psychotiques chroniques. De plus ces 5 études usent d'algorithmes dérivés du machine learning. Elles sont concordantes car elles montrent toutes une augmentation du score d'âge cérébral significative dans la population schizophrène.

Koutsouleris⁽⁸⁴⁾ : 141 patients schizophrènes; score d'âge cérébral +5,5

Shahab⁽⁸⁵⁾ : 81 patients schizophrènes ; score d'âge cérébral +7,8

Nenadic⁽⁸⁶⁾ : 45 patients schizophrènes ; score d'âge cérébral +2,56

Hajek⁽⁸⁷⁾ : 43 patients schizophrènes ; score d'âge cérébral +2,64

Schnak⁽⁸⁸⁾ : 341 patients schizophrènes ; score d'âge cérébral : + 3,36

Dans une revue de la littérature récente Won Hee Lee et al⁽¹¹⁷⁾ ont démontré que le type d'algorithme utilisé avait une influence sur le score estimé de l'âge cérébral, ce qui peut expliquer l'étendue du score d'âge cérébral retrouvée parmi ces différentes études.

L'étude d'Hajek analyse des patients ayant un premier épisode de schizophrénie, selon des critères s'approchant du PEP. Par ailleurs Koutsouleris et al ont étudié le score d'âge cérébral chez 68 sujets à très haut risque de psychose au stade « tardif », s'approchant des critères de PEP ; chez ces patients ce score était aussi augmenté par rapport à des sujets sains (+2.7) mais inférieur au score retrouvé chez les schizophrènes (+5,5). Shahab et al avait distingué deux groupes parmi leurs patients schizophrènes, un groupe « jeune » (moins de 50 ans) et groupe « âgé » (plus de 50 ans) ; les modifications cérébrales reflétées par le score d'âge cérébral étaient plus marquées dans le groupe « jeune ».

Ainsi il semble exister des perturbations de ce score d'âge cérébral dans les populations au stade de psychose précoce (stade 1b et stade 2), qui paraissent moins marquées que dans les stades plus avancées (maladie chronique). Dans un modèle évolutif de la maladie

psychotique, ce score d'âge cérébral pourrait être un biomarqueur pertinent des altérations liées au PEP.

Étude du score d'âge cérébral estimée par des méthodes de deep learning dans une population PEP et corrélation au risque de récurrence à 6 mois/1 an

Nous allons présenter succinctement les résultats d'un projet de recherche original développé au sein du CHU de Lille, dont l'objectif était d'évaluer le score d'âge cérébral dans une population PEP comparativement à des patients schizophrènes et à des témoins sains (article en cours de rédaction ⁹⁰). Certains de nos patients ayant bénéficié d'un suivi (rétrospectif) notre objectif secondaire était de déterminer la capacité du score d'âge cérébral à prédire le risque de récurrence et/ou chronicisation à 6 mois du PEP.

Nous avons estimé ce score d'âge cérébral chez 85 patients PEP, 24 patients schizophrènes et 21 sujets sains et nous l'avons corrélé aux principaux facteurs de risques cliniques et socio-démographiques de récurrence/chronicisation du PEP. Ce score d'âge cérébral était estimé par un algorithme de deep learning de type réseaux neuronaux convolutifs.

Résultats :

Évaluation du score d'âge cérébral chez les patients PEP :

Le score d'âge cérébral était significativement augmenté chez les patients PEP (+0,9) par rapport au groupe contrôle ($p < 0.001$). En revanche il était significativement diminué par rapport au groupe de patients schizophrènes (score d'âge cérébral +1,4) ($p = 0.01$),

Parmi les différents facteurs de risques repertoriés, péjoratifs dans l'évolution du PEP, seul le milieu psycho-social défavorable était significativement associé au score d'âge cérébral.

L'analyse de la carte d'activation Grad-CAM montre que la prédiction de l'âge cérébral chez les patients PEP s'appuie préférentiellement sur les régions pré-frontales avec une prédominance gauche (illustration 9)

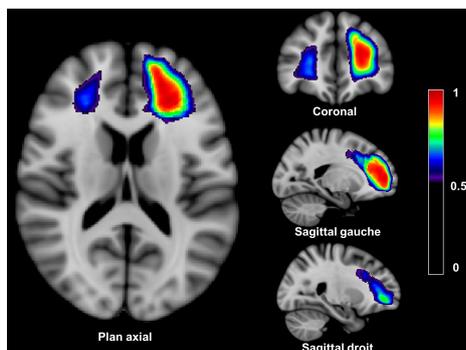


Illustration 9 : Carte d'activation Grad-CAM

Prédiction du risque de récurrence

Parmi les patients suivis à 6 mois-1an, 24 présentaient une réduction significative de la symptomatologie psychotique à 6mois – 1 an (groupe PEP-r) et 24 d'entre eux ne présentaient pas de réduction significative de cette symptomatologie dans ce délai (groupe PEP-p)

Les patients ayant récidivé avaient un score d'âge cérébral significativement plus élevés (+1,6) que les patients ayant présenté une rémission (+0,5).

Modèle de régression logistique visant à prédire la persistance ou l'aggravation des symptômes à 6mois-1an

En analyse univariée, un score d'âge cérébral plus élevé, un âge réel plus faible et un milieu psycho-social défavorable étaient significativement associés à un mauvais pronostic.

En analyse multivariée, seul le score d'âge cérébral restait indépendamment associé au risque de chronicisation à 6 mois – 1an. Une augmentation du score d'âge cérébral de +0,1 était associée à un Odds ratio de 1,5 (variable à expliquer : risque de récurrence) (tableau 5).

L'aire sous la courbe ROC pour la prédiction du risque de chronicisation à 6 mois était de 0.92 [IC95%=0.85-1.00] pour le score d'âge cérébral, contre 0.83 [0.71-0.95] pour un modèle clinique associant âge réel et milieu psychosocial défavorable

Analyse multivariée	Odds ratio	IC95%	p
Score d'âge cérébral (Zscore) Pas=0.1	1.50	[1.14-1.96]	0.004
Age réel Pas=1	0.81	[0.62-1.06]	0.13
Milieu psycho-social défavorable	0.63	[0.04-10.0]	0.74

Tableau 5 : Analyse multivariée.

Enjeux et limites de cette étude :

Les résultats de cette étude étaient plutôt concordants avec ceux de la littérature, montrant une altération du score d'âge cérébral chez des témoins sains chez les patients PEP et a fortiori chez les patients schizophrènes.

L'originalité de nos résultats étant le caractère prédictif de ce score quant au risque de récurrence/ chronicisation à 6 mois/1an. De plus l'altération du score d'âge cérébral chez les patients ayant

récidivé est comparable à celle des patients schizophrènes, ce qui pourrait être en lien avec des altérations des trajectoires de maturation cérébrale survenant très précocément dans l'évolution de la maladie. Nos résultats pourraient s'intégrer dans un modèle neurodéveloppemental de la psychose, en effet l'impact important du milieu psycho-social sur le score d'âge cérébral et sur le risque de chronicisation peut s'intégrer dans ce modèle. Aussi l'analyse des cartes d'activations mises en évidence par la méthode Grad-CAM a montré que l'algorithme a regardé préférentiellement des zones associées au cortex frontal pour établir sa prédiction de l'âge cérébral, or ces zones sont intimement liées au processus de maturation cérébrale notamment au début de l'âge adulte.

L'intérêt clinique que pourrait représenter cette étude est très important. En effet les modèles de prédiction basés sur les données cliniques et socio-démographiques sont peu précis, la littérature disponible étant très contradictoire sur cette question. Prédire ce risque de récurrence représente un enjeu majeur, car il permettrait d'individualiser la prise en charge et d'optimiser le traitement.

Néanmoins, cette étude présente un certain nombre de limites. Tout d'abord le faible nombre de sujets contrôles, à la fois de patients schizophrènes et de sujets sains. De fait les différents groupes ne sont pas parfaitement comparables notamment les sujets sains sont plus âgés en moyenne, et nous ne disposons pas des données démographiques et cliniques pour ce groupe. Par ailleurs le caractère rétrospectif du recueil des données peut-être mis en cause, les informations étant parfois manquantes ou imprécises, ce qui explique un nombre non-négligeable de perdus de vue parmi les patients PEP et le non-recueil de données qui auraient pu être intéressantes notamment la durée de psychose non traitée ou l'observance du traitement. C'est pourquoi nous avons utilisé plus souvent d'échelles qualitatives plus que quantitatives pour caractériser ces données. Nous avons tenté d'optimiser le recueil de données avec une relecture systématique par un psychiatre des dossiers complexes. La durée du suivi des patients n'est pas suffisamment longue pour avoir une idée véritable du devenir clinique des patients, car la maladie évolue couramment pendant 5 ans après les manifestations initiales.

Il serait pertinent de valider ce modèle, avec un recueil prospectif des données et un suivi des patients également prospectif, en y associant un nombre plus important de sujets témoins (sains et schizophrènes).

Comment l'évolution des concepts en psychiatrie modifie les enjeux de l'imagerie initiale

Ainsi, ces changements de paradigme en psychiatrie étendent le rôle de l'IRM dans ce contexte. Nous avons choisi l'exemple de l'utilité du score d'âge cérébral car c'est un travail qui a été réalisé sur une cohorte lilloise. De nombreuses autres études utilisant diverses possibilités de l'IRM ont été publiées et démontrent que l'imagerie pourrait jouer un rôle clé dans la détection de biomarqueurs de la maladie. Même si certains de ces projets sont évidemment à valider par des études de plus grande ampleur, ces avancées conduisent à reconsidérer le rôle de l'IRM initiale et de ne plus la cantonner à la recherche d'un diagnostic différentiel.

L'apport de l'IRM pourrait être diagnostique et prédictif en considérant la schizophrénie comme une pathologie à part entière, c'est à dire comme étant elle même une entité « organique » et non plus un diagnostic d'élimination.

Nous pensons que cette IRM devrait être réalisée systématiquement, étant donnée les possibilités multiples qu'elle offre dans ce contexte.

Nous nous sommes penchés sur les recommandations françaises et internationales concernant la réalisation systématique ou non de cet examen. Elles sont hétérogènes, et globalement peu favorables à la systématisation de l'IRM. Pour comprendre ce point de vue, nous avons analysé la littérature en rapport avec ces recommandations. Nous verrons que cette dernière est critiquable et semble en décalage par rapport aux avancées de la science.

Imagerie cérébrale initiale du PEP : Point sur les recommandations internationales et analyse de la littérature en vigueur

Recommandations actuelles : Absence de consensus.

Nous allons passer en revue succinctement les différentes recommandations des principaux pays qui ont publié des recommandations officielles sur la prise en charge du PEP.

Australie : Les recommandations de 2016 ⁽¹⁾ stipulent qu'une imagerie cérébrale doit être réalisée systématiquement et que cette dernière doit être une IRM. Les recommandations australiennes sont les plus spécifiques et les plus détaillées sur la prise en charge du PEP.

États-Unis ⁽²⁸⁾ : Les recommandations portent sur la schizophrénie et non sur le PEP . Néanmoins ils recommandent la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale lors d'un premier épisode de schizophrénie. L'IRM doit être privilégiée. Elle a un apport à la fois sur le diagnostic différentiel mais aussi sur le diagnostic de schizophrénie en lui-même en révélant certains signes peu spécifiques (atrophie cérébrale, élargissement ventriculaire.)

Grande-Bretagne ⁽²²⁾ : L'imagerie cérébrale est réservée uniquement en cas de présentation atypique.

Japon ⁽⁹³⁾ : Est préconisée la réalisation d'un scanner cérébral systématique. L'IRM est faite au cas par cas.

Norvège ⁽⁹⁴⁾ : L'imagerie systématique est préconisée, IRM si possible.

Nouvelle-Zélande : L'imagerie est indiquée, mais est l'objet de clivages entre experts ⁽²¹⁾.

En France : Il n'existe actuellement aucune recommandation nationale sur la prise en charge du PEP à proprement parler. Les recommandations portent sur la schizophrénie de manière générale. Les différentes sociétés concernées (collège de psychiatrie, société française de

radiologie) et la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandent l'imagerie au cas par cas et n'excluent aucunement le scanner ⁽⁹⁵⁾ ⁽⁹⁶⁾ ⁽⁹⁷⁾.

Ces recommandations apparaissent donc contradictoires. Une imagerie cérébrale systématique est parfois remise en cause, de plus le scanner cérébral est parfois mis en avant. Quelles sont les fondements théoriques de ces préconisations ?

La plupart des auteurs de ces recommandations justifient la réalisation ou pas d'une imagerie cérébrale dans la capacité de cette dernière à identifier une potentielle lésion expliquant la symptomatologie présentée par le patient. Pour justifier la prescription d'une imagerie systématique cette dernière devrait être capable de détecter un nombre suffisant de patients ayant une origine autre que psychiatrique à leurs présentation clinique. Pour beaucoup, ce nombre reste trop faible et l'imagerie n'est pas indiquée systématiquement du fait d'un rapport coût/bénéfice insuffisant. Le seuil de 1% de lésion proposant un diagnostic différentiel a été avancé pour justifier l'imagerie systématique. Les données dont nous disposons sur la capacité de l'imagerie à identifier des diagnostics différentiels dans ce contexte sont issus d'un certain nombres d'articles que nous allons passer en revue.

Revue de la littérature :

Sur le moteur de recherche PubMed nous avons utilisé les mots-clés suivants : (MRI OR CT OR neuroimaging OR ' brain imaging ' OR ' Magnetic resonance imaging ' OR ' Computed tomography ') AND (first-episode OR early-onset OR ' first episode ') AND (psychosis OR psychotic).

Nous avons retenu les articles dont l'objectif était d'évaluer l'utilité clinique de l'imagerie cérébrale lors du bilan initial du PEP, en étudiant notamment le taux de lésions retrouvées. Les articles qui parlaient de l'imagerie en tant qu'outil diagnostique et prédictif étaient exclus, c'est à dire tous les articles évoquant l'imagerie avancée, évoquant des procédés comme l'IRM fonctionnelle, la volumétrie voxel à voxel ou la spectroscopie. Nous avons sélectionné les articles publiés entre 1989 et 2019, en langue Anglaise,

Parmi ces articles il existait 3 revues de la littérature reprenant la plupart des article cités, en excluant certains car ne répondant pas aux critères d'inclusions c'est à dire des patients présentant un premier épisode psychotique. Certains articles s'intéressant à des patients

schizophrènes ou à des patients psychiatriques mal étiquetés, et non à des patients présentant un premier épisode psychotique.

Ces 3 revues de la littérature sont les suivantes :

-The clinical utility of structural neuroimaging in first-episode psychosis ⁽⁹⁸⁾ : A systematic review. Forbes M1, Stefler D2, Velakoulis D3,4, Stuckey S5,6, Trudel JF7, Eyre H1,8, Boyd M9, Kisely S8. Aust N Z J Psychiatry. 2019 Nov ; 53(11) : 1093-1104.

-Use of brain imaging (computed tomography and magnetic resonance imaging) in first-episode psychosis : review and retrospective study⁽⁹⁹⁾. Goulet K1, Deschamps B, Evoy F, Trudel JF. Can J psychiatry. 2009 Jul ; 54 (7):493-501.

-Structural neuroimaging in psychosis : a systematic review and economic evaluation ⁽¹⁰⁰⁾ E.Albon Health technology Assessment, 2008 ; Vol.12 No 18

La revue de Forbes ⁽⁹⁸⁾ est particulièrement pertinente car récente et exhaustive. Les 5 articles inclus et analysés par Goulet et al en 2009 ⁽⁹⁹⁾ le sont également dans cette revue, si bien qu'elle rend cette dernière moins intéressante. L'étude de Forbes a pour objectif d'évaluer l'utilité clinique de l'imagerie cérébrale chez les patients présentant un premier épisode psychotique, notamment en estimant le taux de lésions retrouvées susceptibles de modifier la prise en charge thérapeutique. 16 articles ont été retenus pour cette revue de la littérature. Ils ont utilisé les mots clés-suivant sur le moteur de recherche PubMed : (early OR first OR first-episode OR early-onset OR ' first episode ') AND (MRI OR CT OR neuroimaging OR ' brain imaging ' OR ' Magnetic resonance imaging ' OR ' Computed tomography ') AND (psychosis OR psychotic OR schizopreniform). Seules les études en langue Anglaise étaient sélectionnées et étaient exclues les études portant sur l'intérêt de l'imagerie en dehors de la recherche de diagnostic différentiel, excluant l'imagerie avancée comme nous l'avons explicité précédemment. Les études incluses étaient celles, rétrospectives ou prospectives qui répertoriaient le nombre et le type de lésions retrouvées à l'imagerie cérébrale chez les patients avec un premier épisode psychotique.

Les lésions révélées par l'imagerie étaient classées en 4 catégories :

-Examen normal.

-Examen anormal, mais la lésion retrouvée n'a aucune incidence sur la prise en charge psychiatrique et générale du patient. Par exemple une variante anatomique tel qu'un cavum vergae.

-Examen anormal, la lésion retrouvée a un impact sur la prise en charge générale du patient ou le traitement mais elle n'est pas la cause, a priori, de la présentation psychiatrique. Par exemple une séquelle ischémique.

-Examen anormal, la lésion retrouvée a un impact sur la prise en charge du patient, et potentiellement elle est à l'origine de la présentation psychotique et constitue un diagnostic différentiel.

16 articles étaient ainsi analysés (99,101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108,1095, 110, 111, 112, 113, 114, 115,116)

Ces 16 articles parmi la littérature existante sur PubMed sont ceux qui répondent le mieux aux critères que nous avons définis et nous ne contestons aucunement les articles inclus ni les exclus.

La présence d'une telle revue de la littérature rend inutile ou en tout cas prématurée, la réalisation d'une nouvelle car ce serait exactement les mêmes articles qui seraient analysés, à quelques exceptions près.

Ainsi nous avons fait le choix de reprendre les résultats de cette étude, cependant les interprétations de tels résultats peuvent être différents de celles formulées par les auteurs de cette analyse, de même que les conclusions.

Les auteurs ont à l'aide d'une échelle semi-qualitative évalué la qualité intrinsèque des articles en notant plusieurs critères de manière binaire tels que les précisions sur la sélection des patients, le détail des tests réalisés etc... Au total il existe 6 critères de qualité, la note maximale est donc de 6.

Pour chacune de ces 16 études, combien de patients avec un premier épisode psychotique ont passé un examen d'imagerie cérébrale ? Combien et quels types de lésions ont été mises en évidence ? Et par quelles modalités ?

Nous verrons par la suite que ces études se différencient par leurs critères d'inclusion, certaines n'étudiant l'effet de l'imagerie que sur les PEP sans aucun signe d'atypicité, d'autres posaient des limites d'âge etc. Certaines se penchaient sur les résultats du scanner, d'autres de l'IRM, certaines des deux modalités. Il est à noter que l'étude de Goulet apparaît dans cette liste, car en parallèle de leurs revues de la littérature, ils ont mené une étude retrospective chez 46 patients.

L'étude de Falkenberg analyse les conséquences de la réalisation d'une IRM dans deux groupes de patients différents : Une branche dite « recherche » qui concerne des patients

recrutés dans un centre de recherche et une branche dite « clinique » concernant des patients PEP « tout venant ».

Les résultats de cette méta- analyse de Forbes sont disponibles en **Annexe 1**.

Les données d'imagerie cérébrale de 2312 patients étiquetés « PEP » étaient donc analysées.

1140 patients ont été explorés par IRM, soit 49.3%

1182 patients par scanner, soit 50.7%

10 patients ont bénéficié des deux modalités.

Nous résumons dans le tableau 1, le nombre et le type d'anomalies détectées en fonction du type d'examen scanner ou IRM.

Modalité de l'examen	Scanner	IRM cérébrale
Nombres de patients dont l'IRM était interprétée comme normale (% par rapport aux patients ayant passé la même modalité d'examen)	743 (69,5%)	623 (64,6%)
Nombre de patients avec une lésion anormale sans modification de la pris en charge (%)	223 (21,5%)	223 (23,1%)
Nombre de patients avec une lésion anormale avec modification de la pris en charge (%)	113 (10,42%)	112 (11,6%)
Nombre de patients avec une lésion proposant un diagnostic différentiel (%)	4 (0,33%)	6 (0,62%)

tableau 1

NB : Pour ces 3 types de résultats, l'étude de Compton n'a pas été prise en compte car la répartition des anomalies hormis celles proposant un diagnostic, n'a pas été précisée. De la même manière l'étude de Sommer est prise en compte uniquement pour les lésions apportant un diagnostic différentiel, car le reste de la répartition n'est pas détaillé.

Considérant l'ensemble des patients le nombre de lésions potentiellement responsables de la symptomatologie était de 10 sur 2312 patients, c'est à dire **0.43%**.

À noter que les auteurs concluent de cette revue de la littérature que l'imagerie cérébrale ne doit pas être réalisée de manière systématique lors de la prise en charge initiale d'un patient avec un premier épisode psychotique. Ce taux de 0.43% est trop faible, inférieur à celui de 1% que nous avons précédemment évoqué et qui correspond au seuil de rentabilité économique⁽¹⁰⁰⁾. Ils soulignent que si l'étude de Khandanpour⁽⁴¹⁾ est celle où l'imagerie a apporté le plus de diagnostics différentiels c'est du au fait qu'il n'y avait aucune limite d'âge, et que cela augmente naturellement le taux de lésions incidentes.

Ils demandent de supprimer des recommandations australiennes et néo-zélandaises l'indication systématique de l'imagerie cérébrale, son intérêt clinique étant trop faible dans ce contexte.

Ils recommandent de la réaliser dans les situations où la présentation est atypique.

La revue plus ancienne de Goulet⁽³⁶⁾ concluait à la même chose, de la même manière la revue médico-économique d'Albon soulignait que la littérature qu'ils avaient à disposition n'était pas favorable à la réalisation systématique de l'imagerie cérébrale,

Regard critique sur la littérature :

Ces articles qui ont inspiré les différentes recommandations que nous avons relevé concluent globalement à la non réalisation systématique d'une imagerie cérébrale dans le bilan initial d'un PEP. Pourtant l'analyse plus attentive des différents articles disponibles laisse à penser qu'un certain nombre de points peuvent faire l'objet d'interrogations sur la solidité et la puissance de ces revues de la littérature. Il existe un nombre important de biais susceptibles de remettre en cause les conclusions qui ont été issues de ces articles. Par ailleurs il est légitime de s'interroger sur le bienfondé de cette littérature. Est-il pertinent de réduire l'utilité clinique d'un examen d'imagerie à ce pourcentage de lésions détectées ? En 2020, l'imagerie médicale n'a plus le même champ de perspectives qu'il y a 30 ans et de nouveaux paradigmes ont émergé.

Prépondérance du scanner :

Sur les 2312 patients inclus dans cette revue de la littérature, le scanner a été utilisé chez 1172 patients soit 50.7%, c'est à dire la majorité.

Nous considérons que cet examen ne doit pas être recommandé dans le bilan systématique des patients PEP, en dehors du cadre spécifique de l'urgence, étant donné son caractère invasif (irradiation) et son manque de sensibilité. De nombreuses pathologies pouvant se présenter sous la forme d'un PEP n'auront pas de manifestations sur le scanner ou alors à un stade très tardif. Il est démontré depuis longtemps que les performances du scanner sont largement inférieures à l'IRM, dans la plupart des principales pathologies neurologiques pouvant prendre la forme d'un PEP.

Rareté de la littérature disponible :

Une période de 40 ans a été prise en compte, de 1980 à 2019, ce qui à l'échelle de la recherche est considérable. Pourtant seulement 16 articles répondent aux critères de sélection sur l'utilité de l'imagerie cérébrale dans le bilan d'évaluation des PEP. De la même manière le nombre de 2312 patients peut paraître bien peu élevé étant donnée la période considérée et la fréquence de la maladie étudiée. La conséquence est que la puissance statistique s'en voit diminuée de même que la confiance que l'on peut accorder à ces résultats. Seulement 6 études avaient l'IRM comme moyen d'investigation principal.

Ancienneté des études :

La revue de Forbes⁽⁹⁸⁾ est récente datant de 2019, il n'empêche que les études qui y sont incluses soient anciennes pour certaines. 7 études sur 16 dataient de la décennie 2010-2020, 5 de 2000-2010, 3 de 1990-2000 et 1 de 1980-1990.

57% des études analysées étaient antérieures aux années 2010 et 25 % aux années 2000.

Par ailleurs, toutes ces études sont rétrospectives et étudient des données recueillies antérieurement par rapport à la date de publication de l'article. Ainsi, en ne considérant que les études dont l'IRM avait été la technique d'investigation principale, nous constatons qu'il existe souvent un décalage important entre les dates de publication de l'article et celles de réalisation de l'examen. Par l'exemple l'étude de Falkenberg⁽¹⁰²⁾ date de 2017 et semble récente. En considérant sa branche « recherche », les IRM analysées sont des examens réalisés entre septembre 1997 et Août 2000. Les patients de la branche clinique avaient eu leurs IRM entre 2008 et 2002. Ainsi cette étude qui de prime abord nous semblait récente, analyse des

examens anciens. De la même manière l'étude de Sommer⁽⁴²⁾ de 2013 revient sur des IRM réalisées entre 1995 et 2010, sans davantage de précisions. Rien ne contredit l'idée que la majorité des patients analysés aient passé leurs examens avant les années 2000. L'étude de Lubman⁽⁴⁸⁾ de 2002 concerne des patients dont l'IRM a été réalisée entre 1994 et 1999, celle de Khandanpour ⁽⁴¹⁾ entre 1999 et 2010.

L'imagerie médicale a connu une évolution considérable ces dernières années. La pratique radiologique de 2020 diffère radicalement de celle de 2010 et plus encore de celle de l'an 2000. Les moyens technologiques dont nous disposons actuellement ne sont pas comparables avec ceux utilisés il y a 20 ans. Les progrès dans le domaine de l'imagerie sont continus, et la sensibilité des examens augmente avec l'amélioration de l'acquisition des images, des machines de plus en plus perfectionnées et l'apparition de nouvelles séquences de réalisation plus rapide et plus contributives (cf supra).

La confiance que nous pouvons accorder en 2020 à de telles publications peut être remise en cause,

Caractéristiques des IRM réalisées

Seulement 1140 patients ont été explorés par l'IRM, ce nombre paraît faible sur 40 ans, alors que la maladie psychotique concerne des millions de patients dans le monde.

Champ magnétique

241 patients ont bénéficié d'une IRM avec un champ magnétique de 3 tesla (T). Il faut y ajouter une part des 112 patients de l'étude de Khandanpour⁽¹⁰⁵⁾, car pour ces patients il indique que l'IRM a été faite soit sur une 3 T ou 1.5 T. Considérons le maximum soit en tout 352 patients ayant bénéficié d'une IRM 3 T c'est à dire **15%** de l'ensemble de la population étudiée, et 30% de ceux qui ont eu une IRM. La résolution spatiale (et donc la sensibilité) augmente avec le champ magnétique. Avec les mêmes séquences et la même IRM, un haut champ est susceptible de révéler plus de lésions. Cette modalité était minoritaire considérant l'ensemble des études.

Protocoles réalisés

Dans cette revue, il existe 9 publications où l'IRM a été utilisée, et ce dans des proportions très différentes.

Dans 3 de ces études, elle a été réalisée de manière marginale :

22 patients en ont bénéficié dans l'étude de Williams⁽¹⁰⁴⁾, 3 dans l'étude Coentre⁽¹⁰⁵⁾ et 2 dans celle de Goulet⁽⁹⁹⁾. 3^(101,103,104) études ne donnent aucun renseignement sur le champ magnétique (3T, 1.5 ou inférieur à 1.5) ni sur les séquences effectuées. Une séquence d'IRM est l'ensemble des paramètres définissant les impulsions de champ magnétique et les caractéristiques des mesures effectuées en IRM. Le protocole correspond à une ou plusieurs séquence(s) réalisée(s) dans un ou différent(s) plan(s) de l'espace. Nous résumons ces différents types de protocoles en fonction des études quand ces derniers sont détaillés dans le tableau 2.

Étude	Borgwardt	Coentre	Falkenberg (r)	Falkenberg (c)	Khandanpour	Lubman	Sommer
Nombre de patients	30	3	108	241	112	152	341
Champ magnétique (Tesla)	1,5	1,5	1,5	3	1,5	1,5	1,5
Protocole	Séquence dual écho (2D)	-Sagittale T1 -axiales T2, diffusion, T2*, T2 FLAIR -coronale T2	Séquence en densité de proton (plan coronal)	Séquences 3D T1 3D Flair Axiale T2	Séquences -axiale T2 -axiale et coronale « dual echo »	Séquence volumique SGPR	Séquence axiale T2 DE-TSE

tableau 2.

NB : dans l'étude de Khandanpour⁽¹⁰⁵⁾ 7 patients ont eu en plus une séquence axiale T1. Il précise aussi que selon les circonstances, certains protocoles ont été complétés avec des séquences diffusion (b=1000), T2*, voire une injection de gadolinium.

Au vu des connaissances et moyens dont nous disposons actuellement ces différents protocoles sont incomplets pour la plupart, L'ancienneté de la réalisation de ces examens est probablement en rapport avec l'insuffisance de ces protocoles. Seul l'étude de Coentre⁽¹⁰³⁾ use d'un protocole complet, cependant il ne concerne que 3 patients rendant cette étude d'un très faible apport d'un point de vue statistique.

Des protocoles dans lesquels une seule séquence a été acquise sont d'un apport très faible, or au moins 55% des patients ont été investigués par de tels protocoles. La richesse d'un examen tel que l'IRM est justement cette complémentarité des séquences chacune apportant une information différente et c'est l'ensemble de l'analyse des séquences qui permet un diagnostic. De plus beaucoup de ces patients sont analysés dans un seul plan de l'espace.

Moins de la moitié des patients des 2312 étudiés ont eu une IRM. Une proportion très faible ont bénéficié d'un protocole adapté tel que nous l'aurions réalisé en 2020. En dépit de ces limites, il y eu un certain nombres de lésions découvertes par l'IRM, et même certaines proposant un diagnostic différentiel. Avec les moyens actuels il est possible de penser que plus de lésions auraient été détectées.

Problématique des lésions « modifiant la prise en charge » :

Sur les 2312 patients, 225 d'entre eux soit 9.7% avaient au décours de l'imagerie (scanner ou IRM) une lésion modifiant la prise en charge générale sans toutefois apporter un diagnostic différentiel. Il s'agissait d'anomalies de la substance blanche, de lésions ischémiques (séquelles d'infarctus par exemple), gliose, une collection sous durale ou des lésions kystiques. Aussi une suspicion de maladie de Huntington et une dysplasie corticale.

Quand l'IRM était effectuée ce taux atteignait 12%. De plus les limites que nous avons posé sur les protocoles s'appliquent aussi pour ces lésions. Avec des séquences supplémentaires ce nombre aurait été probablement plus important.

L'interprétation de ce ces chiffres est délicate. Préalablement il est important de comparer ce taux à celui retrouvé chez des volontaires « sains ». Certaines études de cette revue (Sommer, Lubman et Borgwardt concernant l'IRM), avaient une branche avec des volontaires sains, de plus il existe dans la littérature des publications qui analysent le nombre de lésions incidentes chez des sujets « sains » en IRM. Les résultats chez les sujets sains des études concernées sont résumées dans **le tableau 3** :

Étude	Lubman	Sommer	Borgwardt
Nombre de patients sains	98	722	26
Nombres de PEP	152	341	30
Nombres de patients sains avec une lésion modifiant la prise en charge (%)	5 (5,1%)	85 (11,8%)	0
Nombres de patients PEP avec une lésion modifiant la prise en charge	9 (6,5%)	NA	7 (23%)

Tableau 3

L'étude de Katzman ⁽¹⁰⁷⁾ avait pour but d'identifier le taux de lésions incidentes chez des volontaires sains en IRM. Chez 1000 volontaires sains, il était de 2.9% (lésions types modifiant la prise en charge générale, sans apporter un diagnostic différentiel.

L'étude de Sommer⁽¹⁰⁶⁾ est la seule parmi celles que nous avons citée, qui montre une prévalence équivalente de ces lésions chez les sujets sains et les PEP. Elle inclut 722 volontaires sains, à ce titre elle n'est pas négligeable. Nous pouvons néanmoins noter que cette étude en terme de qualité est évaluée à 3/6 par Forbes⁽⁹⁸⁾, celles de Lubman⁽¹¹²⁾ et Borgwardt ⁽¹¹⁰⁾ étant respectivement évaluées à 4/6 et 5/6. L'étude de Sommer⁽¹⁰⁶⁾ donne peu de détails sur les caractéristiques des populations étudiées, ce qui tend à diminuer la confiance que nous pouvons lui accorder.

Celle de Borgwardt⁽¹¹⁰⁾ est la mieux notée, et c'est elle qui montre la plus grande différence entre les PEP et des volontaires sains, elle manque néanmoins de puissance statistique.

Il existe une hétérogénéité de ces résultats, pourtant il semble exister un nombre plus important de ce type de lésions chez les sujets PEP que dans la population générale asymptomatique.

Ces lésions détectées par l'IRM n'apportent pas d'arguments pour un diagnostic différentiel mais vont avoir des conséquences sur la suite de la prise en charge générale et ne peuvent être négligées.

Notion d'utilité clinique

L'intitulé de cette revue de la littérature est en effet « L'utilité clinique de l'imagerie cérébrale dans le bilan initial du PEP ».

Or ce concept peut difficilement être réduit à un taux de lésions détectées.

Nous pouvons nous attendre à un nombre d'examens normaux important, 78% dans cette revue. Pourtant certains spécialistes jugent que cette normalité apportée par l'examen peut avoir un impact important sur la suite de la prise en charge ⁽¹¹⁶⁾. Les patients et les proches acceptent plus facilement le diagnostic psychiatrique par la suite. Il en découle que la relation de soin, particulièrement importante en psychiatrie se bonifie, de même que l'adhérence et l'observance au traitement qui est souvent un problème majeur dans ce domaine. Cet examen s'il est normal peut rassurer les patients et leurs proches qui parfois envisagent les pires hypothèses. Par ailleurs cela contribue à la démarche de soin, où le patient se sent pris en charge et rentre pleinement dans le système de soins, alors que les patients étiquetés psychiatriques souffrent malheureusement trop souvent de déconsidération de la part de nombreux soignants.

De plus, comme le soulignait Falkenberg⁽¹⁰²⁾, l'apport des quelques cas où un diagnostic différentiel est posé est tellement disproportionné qu'il paraît dommageable de se passer d'une exploration radiologique. En plus, nous l'avons déjà souligné, l'imagerie cérébrale permet une évaluation neurologique globale, révélant parfois des lésions qui auront un impact sur la prise en charge générale de ces patients.

Les patients en psychiatrie sont porteurs, statistiquement, de nombreuses co-morbidités inhérentes à ce type de population ⁽¹¹⁷⁾. Consommation de drogues, de tabac, d'alcool, maladies liées à la précarité (notamment infectieuses), comportements à risques etc. Ces patients ont souvent un suivi médical assez pauvre, laissant le temps à des pathologies chroniques de s'installer. L'IRM cérébrale, bien réalisée, permet de faire un bilan de toutes ces éventuelles complications, et peut servir également au bilan pré-thérapeutique. Enfin elle peut se substituer à d'autres examens (EEG).

L'utilité clinique de cette imagerie cérébrale initiale est bien davantage qu'un unique rôle de détection de lésions.

Retour sur la revue de la littérature d'Albon et al ⁽¹⁰⁰⁾:

Une commission scientifique britannique pluri-disciplinaire avait pour objet d'étudier les rapports coûts/efficacité de l'imagerie cérébrale systématique en routine lors de la prise en

charge du PEP. Il s'agissait d'une revue de la littérature, incluant 24 études, antérieures à l'année 2006 portant sur l'apport de l'imagerie cérébrale scanner et/ou IRM dans le bilan initial de la prise en charge d'un PEP. Ils ont réalisé une analyse de seuil afin de prédire le gain en années de vie ajustées en fonction de la qualité (Quality-adjusted life-years QALY) requis pour rendre l'imagerie cérébrale rentable, à des niveaux de seuil généralement acceptés (20 000 £ et 30 000 £ par QALY). Ils ont réalisés des analyses de sensibilité de plusieurs paramètres, dont la prévalence de la psychose.

Les 24 études analysées étudiaient l'impact des bénéfices du scanner ou de l'IRM ou d'une combinaison des deux, soit chez des patients avec un premier épisode psychotique, soit lors d'un épisode psychotique aspécifique sans traitement initié. Une des études portait chez des sujets schizophrènes résistants au traitement. La majorité des patients inclus étaient âgés de moins de 65 ans.

Selon leurs estimations, pour que l'imagerie soit rentable lors de ce bilan initial il faut qu'elle révèle au moins 1% de lésion pouvant modifier la prise en charge, et que l'examen soit réalisé dans les 3 mois suivant le début de l'apparition des symptômes. Lésions modifiant la prise en charge signifiait ici, les lésions apportant un diagnostic différentiel à la présentation psychotique.

Ils ont passé en revue 25 études dont plusieurs déjà mentionnées. Seulement 4 de ces études concernaient exclusivement l'IRM. 1 tiers des études dataient des années 1980. Les critiques que nous formulions à propos de l'étude de Forbes, a fortiori s'applique à celle-ci. De plus elle est critiquable sous d'autres aspects. Le seuil utilisé pour prédire le gain en terme de QALY est forcément subjectif et sujet à critiques. Surtout dans cette revue, afin de faciliter la modélisation mathématique, étaient considérées comme lésions significatives deux types de lésions : kyste ou tumeur. Or il est évident que le panel de pathologies neurologiques visibles en IRM et pouvant engendrer un tableau psychotique est bien plus large (cf infra).

L'impact de cette étude est considérable car la plupart des recommandations actuelles font allusion à ce seuil de 1% afin de justifier ou pas la prescription d'une IRM systématique dans ce contexte.

Que retenir de ces revues de littératures ?

La qualité méthodologique de ces articles n'est pas à remettre en cause. Nous avons insisté sur le caractère ancien de ces recherches. En effet, ce biais est important à souligner car l'imagerie

et la recherche en psychiatrie ont énormément évolué ces dernières années, changeant notre conception de ce que peut-être l'imagerie en psychiatrie et notamment dans le PEP. L'imagerie ne doit plus être considéré comme un examen « simpliste » réalisé uniquement dans l'idée d'éliminer un diagnostic différentiel évident. Nous avons insisté sur l'importance des différents diagnostics différentiels, très nombreux et dont l'IRM peut en rendre compte. Cependant il s'agit d'une IRM réalisée spécifiquement dans ce sens dont il devrait s'agir. En effet l'efficacité d'une IRM dépend de nombreux facteurs, dont les séquences utilisées, la qualité des images et de l'interprétation. Ces articles montrent une grande hétérogénéité dans les protocoles choisis, souvent minimalistes. Il est essentiel de parvenir à définir un protocole fiable et rentable qui soit systématique.

En France, certaines initiatives ont été prises pour renforcer les liens entre radiologie et psychiatrie. Dans les Hauts-de-France en particulier, où des initiatives comme les projets ARIANES et PREDIPSY mettent en avant cette collaboration. L'utilité clinique de l'imagerie cérébrale est reconsidérée et elle est réalisée systématiquement, de manière homogène (de la prescription à la réalisation du compte-rendu), et dans un réseau de soins où les différents partenaires sont en interactions. Une telle approche permet une amélioration considérable de nos prises en charge en psychiatrie. De plus ces projets mettent en avant l'importance des conditions de réalisation de l'imagerie cérébrale dans le bilan initial des PEP, nécessaires afin que les bénéfices de cette dernière soient optimisés.

Projets régionaux Predipsy et Arianes : Conditions afin de réaliser l'IRM du PEP de manière systématique

Les projets régionaux ARIANES et PREDIPSY

Notions épidémiologiques des Hauts-de-France et Présentation des projets Régionaux

Les Hauts-de-France sont la 3ème région Française en population, et la 2ème en densité avec cependant de grandes disparités. Il s'agit de la plus jeune Région de France, mais comptera 28% de seniors en 2030 (1,7 M) ⁽¹¹⁸⁾.

Concernant l'épidémiologie du Premier épisode psychotique il y a 2 000 nouveaux cas /an. Le délai moyen de diagnostic se situe à 802 jours, celui de prise en charge peut atteindre 5 à 7 ans, constituant une perte de chance considérable pour ces patients. La comorbidité est importante (autres pathologies, addictions, suicide). Pour la schizophrénie l'incidence est de 1 600 nouveaux cas /an.

Nous rappelons aussi que le coût associé à la santé mentale en France est considérable. La question du trouble psychiatrique pourrait alors potentiellement toucher 1,5 million de personnes dans la Région.

L'OCDE estime pour sa part que les seuls coûts directs et indirects attenants aux patients, pour la société française, sont de l'ordre de 3,7% du PIB. Cela représente plus de 80 milliards d'euros à l'année. ^(10, 12)

Qu'est-ce que le projet ARIANES ?^(119, 120)

Le projet Arianes consiste à mettre en réseau et à rendre interopérables les 22 IRM 3 Tesla de la Région Hauts-de-France afin d'améliorer le dépistage, le diagnostic précoce et le suivi des patients atteints de maladies neurologiques et psychiatriques, Le maillage effectif de ces 22 IRM 3 Tesla et l'implication du plus grand nombre de professionnels de santé est un facteur clé d'amélioration directe dans la détection et le diagnostic des maladies neurologiques et psychiatriques et dans la prise en charge amont et le parcours de soin en aval des patients. Il permettra en effet à l'ensemble des centres d'avoir des protocoles homogénéisés en imagerie et en pratique clinique, garantissant l'équité dans l'accès au soin et l'excellence du parcours de soin. Dans le contexte spécifique des maladies psychiatriques et du PEP, le projet ARIANES s'articule avec le projet PREDIPSY et son projet pilote PSYMAC qui vise à

optimiser la prise en charge des patients PEP en les faisant bénéficier systématiquement une IRM initiale dans des conditions particulières que nous allons présenter.

L'existant en imagerie

Un maillage potentiel de plus de 100 IRM et 150 scanners. Dont 18 IRM 3T et 5 en installation, 2 centres hospitaliers universitaires (Lille, Amiens), 50 centres hospitaliers, 80 cliniques.

Qu'est-ce qu'un réseau clinique ?

Il s'agit d'un réseau de professionnels de santé qui s'engagent à mettre en œuvre des dispositifs communs et une réflexion pour leur discipline.

Leurs raisons d'être : vecteur d'égalité dans les parcours de soins, d'équité dans l'accès à ces soins, de réduction de perte de chances, appui et relai pour la recherche ; diffusion des bonnes pratiques médicales sans cesse renouvelées.

Objetifs du Projet Pilote PSYMAC :

L'idée est de créer un réseau clinique régional en psychiatrie associé au maillage en imagerie . Lancé en 2013 par la Fédération régionale de recherche en psychiatrie et santé mentale (F2RSM-Psy Hauts- de-France), le projet PSYMAC ambitionne l'équité d'accès aux soins et l'égalité des parcours de soin lors du premier épisode psychiatrique (PEP) grâce à l'imagerie et l'homogénéisation des protocoles cliniques. L'enjeu est d'autant plus grand que sur le territoire de l'ex-Nord-Pas-de-Calais où a été initié le projet), cette première prise en charge en psychiatrie se fait sur critères essentiellement géographiques.

Pour ce faire, un réseau clinique s'est progressivement structuré en constituant des binômes en radiologie et en psychiatrie disposant d'IRM entre centres hospitaliers, cliniques privées ou cabinets libéraux participants. Ces binômes, aujourd'hui au nombre de onze, évoluent en étroite collaboration avec des équipes de recherche clinique, mais également entre eux. Ils améliorent ainsi tout autant la compréhension des pathologies que la recherche de nouveaux biomarqueurs, la validation ou l'invalidation d'hypothèses.

Sur l'ensemble de la nouvelle Région, l'épidémiologie est importante et ce sont près de 2 000 cas de PEP qui se déclarent chaque année. L'enjeu en termes de prise en charge et de valorisation des volumes d'information est ainsi double.

La démarche entreprise au sein du réseau PSYMAC est reconnue comme inédite, en France comme en Europe. L'application conjointe de la psychiatrie et de l'imagerie a d'ailleurs été

l'un des quatre sujets sélectionnés pour la conférence de presse d'ouverture du Congrès européen de radiologie (ECR) en février 2019. L'intérêt des praticiens à l'international, vérifiée lors de chaque conférence scientifique, est indéniable. Le caractère novateur de tels projets transversaux dans les disciplines impliquées est en mesure de conférer, à moyen terme, une attractivité et une visibilité accrue à la Région.

A plus court terme, ils font tendre de concert l'ensemble des parties prenantes vers quatre optima d'excellence et d'efficacité :

-excellence à destination du patient via l'homogénéisation des protocoles au sein des réseaux de médecins impliqués. A terme, ce sont plus d'équité des soins et plus d'égalité dans les parcours de soin qui sont promues à destination notable des personnes les plus défavorisées.

-L'excellence territoriale de l'offre de soin Le développement engagé des réseaux est source de synergies dans la pratique médicale, mais également d'optimisation des ressources physiques et matérielles, dans la droite mire de l'objectif 6.13 du SRS11. Il est à titre d'exemple démontré que l'utilisation de l'imagerie cérébrale est rentable pour le système général de santé dès lors que la détection d'anomalies sérieuses est effective dans plus de 1% des cas¹². Aujourd'hui, 12 à 14% des individus sont déjà identifiés de telle sorte après un acte d'imagerie cérébrale.

-L'excellence numérique.Le projet régional prend acte du développement des nouvelles technologies dans une meilleure prise en charge des malades, et souhaite développer les interfaces informatiques dédiées à l'échange comme l'accumulation de données de santé. Les séquences d'imagerie médicale utilisées à des fins diagnostiques par les binômes en radiologie et en psychiatrie sont à ces fins harmonisées afin d'être recevables sur tous les types d'instrumentation en IRM des machines associées. Ces protocoles sont reproductibles sur l'ensemble du parc des IRM actuel des Hauts-de- France.

Les perspectives offertes par l'intelligence artificielle, l'apprentissage statistique – ou machine learning – et le deep learning seront demain motrices de cette révolution numérique,

-L'excellence dans la coopération. Si les établissements des Hauts-de-France sont déjà en capacité de coopérer avec d'autres régions et centres français, à l'instar de ce qui se fait au sein de l'Observatoire français sur la sclérose en plaque (OFSEP), le plus important moteur de visibilité de notre Région à l'échelon européen peut résider dans le renforcement des coopérations existantes et leur multiplication au niveau transfrontalier proche – Belgique, Pays-Bas – comme encouragé par le PRS19.

Objectifs pour optimiser la recherche clinique :

A la confluence des quatre optima d'excellence portés par le projet régional, les progrès se font au bénéfice direct de la recherche clinique, premier vecteur de l'innovation scientifique au service des malades. Les Hauts-de-France disposent en psychiatrie, santé mentale et en neurosciences d'importantes cohortes de patients qu'il est aujourd'hui indispensable de mieux valoriser à long terme.

En lien avec la maturité des réseaux cliniques et le développement voulu du maillage territorial en imagerie, les parties prenantes ont l'ambition de faire de la Région un moteur international de la recherche en neurosciences et en santé mentale.

La preuve de concept en psychiatrie intègre pleinement cette volonté et y apporte une première illustration.

Les acteurs du projet PSYMAC ont en effet initié le projet pilote PREDIPSY, dont l'objectif est de construire un algorithme prédictif, après le premier diagnostic effectué lors de la prise en charge d'un PEP.

Dispositif unique au niveau national, le projet PREDIPSY entend déterminer le risque individuel des patients de développer une pathologie psychiatrique par l'utilisation de marqueurs biologiques et génétiques associés à l'imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle. Des études ont été menées en ce sens, et les équipes impliquées sont en mesure de renforcer cette expertise spécifique en machine learning, en lien avec l'excellence numérique sus-citée (cf. 2d). Ce savoir-faire en Hauts-de-France est d'une part identifié comme tel, et d'autre part visible, à l'image des deux récentes publications scientifiques internationales²⁰ auxquelles les équipes lilloises ont contribué.

Ces avancées analytiques en l'intelligence artificielle et l'agrégation des données acquises auprès d'un plus grand nombre d'établissements et de leurs patients, encouragent la densification et la validation plus prompte des hypothèses et donc des publications. Les résultats induits par ces projets de recherche sont par ailleurs directement applicables à l'amélioration des protocoles.

A cet égard, les acteurs du projet régional appellent de leurs vœux la mise à jour de l'instrumentation en imagerie et l'acquisition d'une IRM 7 Tesla, et d'une IRM 3T tout ou partie dédiée à la psychiatrie. Cette dernière permettra de tirer un maximum d'enseignements des images existantes et mutualisées, grâce à la définition de nouveaux biomarqueurs à la lumière des meilleures possibilités de recherche qui lui sont immanentes. Le potentiel de succès thérapeutique de ces nouveaux biomarqueurs anatomiques, fonctionnels et

moléculaires en imagerie, lorsqu'associés aux marqueurs cliniques, physiologiques et pharmacologiques complexes (biodisponibilité en pharmacocinétique, résistance aux traitements, etc.) est très élevé.

Les acteurs du projet soulignent également la nécessité d'investir dans les réseaux informatiques dédiés et l'intelligence artificielle afin d'impliquer l'ensemble des structures autorisées en psychiatrie de la Région, qui fonctionnent parfois en autonomie et en silo informatique alors que des centres hospitaliers dotés d'IRM se trouvent à proximité. Là encore, ces synergies se font tant au bénéfice des patients et de la recherche qui se destine à améliorer et personnaliser leurs parcours de soin.

Conditions pour une IRM cérébrale systématique dans le bilan initial du PEP

Une problématique sur laquelle nous avons insisté dans l'analyse de la littérature sur l'imagerie initiale du PEP est la grande disparité des pratiques. En effet toutes les études usaient de critères d'inclusion différents et de protocoles différents. Or, un des apports majeurs de tels projets dont l'idée est de s'articuler en réseau est d'homogénéiser et de généraliser les pratiques. Afin d'optimiser les possibilités de l'IRM, il est essentiel de coordonner chaque étape de cette investigation radiologique : élaboration de la demande, réalisation de l'examen et protocole, rédaction du compte-rendu. Aussi nous insistons sur l'excellence de la formation et des psychiatres et des radiologues qui est essentielle, de même que leur collaboration car cette démarche s'inscrit dans une approche pluri-disciplinaire.

Intérêt d'une demande harmonisée

Trop de demandes d'IRM en psychiatrie sont vagues, mal formulées. Dès l'indication le radiologue doit être orienté de manière à optimiser son analyse de l'examen et le protocole. Nous avons proposé un bon d'examen type disponible en **annexe 2**.

Quel délai et comment réaliser cette IRM ?

Sauf exception (drapeaux rouges), cette IRM ne doit pas être réalisée en urgence, mais à court terme, dans les 3 mois ayant suivi la première consultation avec un psychiatre. Ce dernier informe le patient des bénéfices d'un tel examen et de son déroulement, voire prescrit un anxiolytique si nécessaire. Falkenberg et al ont bien démontré que ces patient ne présentent pas plus de difficultés que les autres à passer cet examen.

Quel protocole ?

Le protocole qui a été défini comporte les séquences suivantes :

-3D T1

-SWI

-3D Flair

-Diffusion

Il s'agit d'un protocole standard, réalisable partout sur le territoire y compris en ville. Des séquences supplémentaires sont souhaitables dans les centres qui le permettent ou en complément en cas de doute diagnostique ou selon les indications du psychiatre.

-ASL

-spectroscopie

-DTI

-IRMf

-3d tof

- Injection de gadolinium

Compte-rendu structuré

Un compte-rendu type devrait être établi, ciblant les principales zones associées à la clinique du PEP (système limbique, lobe frontal, cortex insulaire, aires associées aux hallucinations), La réalisation de tels comptes-rendus types réduit le risque de passer « à côté » d'un potentiel diagnostique différentiel.

Importance de la formation continue

Dans le cadre de ces grands projets Régionaux les universités d'Amiens et de Lille ont mis en place de nombreuses formations sur les enjeux de l'imagerie en psychiatrie sous formes de séminaires ou de webinaires favorisant les interactions entre psychiatres et radiologues. Par ailleurs la mise en place d'un kit d'auto-formation s'inscrit dans ce sens.

La formulation par la simulation pourrait aussi être mise en avant grâce à des structures tels PRESAGE ou SimuSANTÉ permettant des mises en situations inspirées de la pratique quotidienne.

Perspectives : IRM 7 Tesla ⁽¹²¹⁾

Un des objectifs à moyen terme du projet ARIANES est la mise en place d'une IRM à très Haut champ magnétique (7 T). L'acquisition d'une IRM 7 Tesla serait l'occasion de définir de nouveaux marqueurs sur des cohortes de patients atteints des pathologies neurologiques et psychiatriques.

L'IRM 7T est une avancée majeure pour l'étude de la structure et du métabolisme cérébral du fait d'une amélioration de la résolution spatiale des images permettant d'étudier des structures de petite taille jusque-là inaccessibles et d'une amélioration de la résolution spectrale permettant d'améliorer la quantification de métabolites (GABA, Glutamate, Glutathion). De plus, la puissance accrue de l'IRM fonctionnelle à 7T permettra de passer de la simple cartographie des systèmes fonctionnels à l'intégration globale des multiples connexions temporelles et spatiales qui sous-tendent l'activité du cerveau.

Enfin, l'IRM 7T permettra de mesurer l'efficacité d'un traitement pharmacologique, qui favorisera le développement de recherche translationnelle, en facilitant le transfert des résultats obtenus sur les modèles animaux en micro-IRM 7T.

En psychiatrie les possibilités qu'offrent l'imagerie à très haut-champ sont multiples. En santé mentale, l'outil IRM 7T reste actuellement du domaine de la recherche mais permet une meilleure exploration des modèles physiopathologiques des troubles psychiatriques. Elle pourrait permettre de valider ces modèles et de pouvoir les étudier à plus grande échelle sur les IRM 3T (plus répandues dans le monde). Par la suite, les objectifs sont d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques et des biomarqueurs IRM (morphométriques, métaboliques, fonctionnels) des pathologies psychiatriques, notamment pour prédire précocement la réponse à un traitement ; dans un but diagnostique (lorsque la présentation clinique est atypique) ou pour le diagnostic précoce d'une pathologie dès son stade syndromique.

Conclusion :

Au cours du siècle dernier la découverte de l'imagerie en coupe et de ses applications avait apporté une vague d'espoir dans la compréhension des pathologies mentales dont l'origine demeurait de l'ordre du mystère. Néanmoins, en dépit de nombreuses publications et ce dès le début des années 1980, cela restait du domaine de la recherche, et peu de données concluantes en ont été issues. Concernant la pratique clinique nous avons vu que le rôle de l'imagerie cérébrale a longtemps été cantonné dans la recherche de diagnostics différentiels qui expliqueraient la symptomatologie psychiatrique. L'étude des recommandations actuelles dans un certain nombre de pays, et notamment en France, montrent la réticence d'une partie de la communauté scientifique à user systématiquement de l'imagerie cérébrale, notamment de l'IRM, dans ce contexte. Sont reprochés le rapport coût/bénéfice de ces examens, qui serait la plupart du temps sans intérêt pour les malades. Or nous avons insisté sur la pauvreté ou du moins sur le versant « anachronique » de la littérature à partir de laquelle de telles conclusions ont été tirées. En effet l'apport des nouvelles technologies qui ont contribué au développement de l'IRM ne semble pas vraiment être pris en compte aujourd'hui : Amélioration des séquences qui existaient déjà (augmentation de la vitesse d'acquisition, amélioration de la qualité des images, du rapport signal/bruit) apparition de nouvelles séquences devenues monnaie courante en pratique clinique (Diffusion, perfusion ASL, spectroscopie, Susceptibilité magnétique, IRM fonctionnelle...), et diffusion des IRM 3 T. De plus ces techniques sont plus accessibles aujourd'hui. Ces dernières permettent d'étendre largement la gamme des pathologies neurologiques et/ou systémiques responsables potentiellement de la symptomatologie. Aujourd'hui on s'accorde à dire que 15% des patients se présentant pour un PEP souffrent en réalité d'une pathologie « organique ». Ce chiffre est considérable par rapport aux conséquences dramatiques pour des patients qui se trouvent ainsi dans des de parcours de soins aberrants. La découverte récente de l'impact des encéphalites auto-immunes renforce largement ce point de vue.

Aussi, les avancées dans le domaine des neurosciences et de la compréhension de la physiopathologie de la maladie psychotique ont bouleversé le devenir de l'imagerie cérébrale tant ses potentialités paraissent nombreuses. En identifiant des potentiels biomarqueurs de l'évolution de la maladie, l'IRM peut contribuer à individualiser la prise en charge de ces patients. En apportant un éclairage sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie

psychotique, l'imagerie cérébrale participe également à la déstigmatisation de ces malades, qui souffrent encore du poids énorme de l'héritage de nos représentations sur la psychiatrie. Lors du bilan initial d'un PEP, une IRM cérébrale devrait être réalisée systématiquement, dans un délai de 3 mois suite au premier contact spécialisé. Nous avons aussi insisté sur l'importance capitale des conditions de réalisation de cette imagerie cérébrale systématique. En France, les pratiques ont trop longtemps été hétérogènes, laissant trop de place à l'appréciation du psychiatre et du radiologue. Ce qui a eu pour effet de minimiser totalement l'importance du rôle d'une imagerie cérébrale dans ce contexte. L'homogénéisation des pratiques incluant toutes les étapes de la réalisation de ces examens, associée à une formation spécifique des différents acteurs de la prise en charge de ces patients, paraît indispensable pour potentialiser l'effet bénéfique de cette IRM systématique. Une approche pluridisciplinaire, faisant collaborer psychiatres, pédopsychiatres, neurologues et neuro-radiologues est un des enjeux importants pour valoriser l'imagerie cérébrale initiale. Idéalement cela peut s'inscrire dans un système de soins qui évoluerait en réseau, tel que défini par le projet ARIANES qui réalise un maillage territorial des IRM, optimisant encore le bénéfice de ces examens.

En ce début des années 2020, nos pratiques doivent s'adapter aux évolutions technologiques et conceptuelles. Nous ne pouvons plus rester enfermés dans des recommandations qui s'inspirent d'articles datant depuis plusieurs décennies. La santé mentale fait souvent figure d'« enfant pauvre » de notre système de soin. Il est nécessaire que ces patients bénéficient des avancées de la recherche et des moyens technologiques que nous avons à disposition. Ce changement de pratiques que nous revendiquons pour l'imagerie du PEP, s'associe à un changement de notre regard sur ces malades et leurs accompagnants, trop souvent marginalisés et délaissés. Un rapport parlementaire du 18/09/2019⁽¹²²⁾ concluait que « L'organisation territoriale de la santé mentale est donc tout à la fois inefficace et inefficace. Il en résulte une prise en charge des patients catastrophique ».

Il est temps de faire bénéficier à tous des progrès techniques et des changements de paradigmes qui ont modifié en profondeur notre regard sur les maladies mentales. Afin de proposer une démarche de soins plus efficace mais aussi, plus humaine.

Annexe 1 : Synthèse des résultats de la méta-analyse de Forbes.

Study	Study design	N	Age (years) mean (range or SD)	Sex (M:F)	Field strength (MRI)	Normal (n/N, %)	Abnormal, benign and/or nonspecific (n/N, %)	Abnormal, may modify management and treatment, but unlikely causal link to psychosis (n/N, %)	management treatment, possible causal link to psychosis (n/N, %)	Limitations/ comments
Adams et al. (1996) (Canada)	Retrospective review of medical records of patients with CT scans; no control group	98	13-19	Not present	N/A				0/98, 0%	Limited data available on individual patient scans
Bain (1998) (USA)	Retrospective review of medical records of patients with CT scans; no control group	127	98 aged 17-30; 23 aged 31-40; 6 aged 41+	102:25	N/A	123/127, 96.9%	3/127, 2.4% 1 punctate calcification in right frontal deep white matter 1 arachnoid cyst 1 left posterior fossa arachnoid cyst	1/127, 0.8% 1 suspected pineal gland tumour, subsequent MRI normal	0/127, 0%	Retrospective design; single location
Battaglia and Spector (1988) (USA)	Prospective diagnostic case series with CT; no control group	45	26 (17-54)	30:15	N/A	42/45, 93.3%	1/45, 2.2% 1 mild cortical atrophy	2/45, 4.4% 1 possible right frontal white matter infarct 1 possible left caudate infarct	0/45, 0%	Small sample; single location
Borgwardt et al. (2006) (Switzerland)	Prospective diagnostic case series with MRI; control group	30	30.3 (6.9)	22:8	1.5 T MRI	18/30, 60%	12/30, 40% 3 generalised atrophy 3 neuroepithelial cyst 2 frontal atrophy 2 single hyperintense lesions 1 arachnoid cyst 1 cavum septi pellucidi	1/30, 3.3% 1 subdural effusion	1/30, 3.3% 1 right temporal hamartoma	Small sample
Coentre et al. (2016) (Portugal)	Retrospective review of medical records of patients with CT or MRI scan; no control group	32 (29 CT, 1 MRI, 2 both)	29.6 (18-48, 8.7)	19:13	1.5 T MRI	20/32, 62.5%	12/32, 37.5% 4 cerebral atrophy 3 arachnoid cyst 2 asymmetrical lateral ventricles 1 dilated ventricles 1 plagiocephaly 1 falx cerebri calcification	0/32, 0%	0/32, 0%	Retrospective design; small sample
Compton et al. (2009) (USA)	Retrospective review of medical records of patients with CT; no control group	75	22.7 (18-40, 4.2)	54:21	N/A	19/75, 25.3%	56/75, 74.7% 39 pineal or epithalamus calcification 9 habenula region calcification 6 brain volume loss 2 cavum septum pellucidum	0/75, 0%	0/75, 0%	Retrospective design

Study	Study design	N	Age (years) mean (range or SD)	Sex (M:F)	Field strength (MRI)	Normal (n/N, %)	Abnormal, benign and/or nonspecific (n/N, %)	Abnormal, may modify management and treatment, but unlikely causal link to psychosis (n/N, %)	management treatment, possible causal link to psychosis (n/N, %)	Limitations/ comments
Khandanpour et al. (2012) (UK)	Retrospective review of medical records of patients with CT or MRI scan; no control group	316 (204 CT, 112 MRI)	CT 66.8 (19-95) MRI 59.3 (16-92)	CT 84:120 MRI 70:42	Various MRI scanners used (1.5-3 T)	CT 68/204, 33.3% MRI 53/112, 47.3%	CT 41/204, 20.1% 40 cerebral atrophy 1 cavernoma MRI 47/112, 42.0% 37 cerebral atrophy 2 cavernoma 2 cerebral aneurysm 1 absence of septum pellucidum 1 basal ganglia calcification 1 calvarial thickening 1 arachnoid cyst 1 amyloid angiopathy 1 mega cisterna magna	CT 95/204, 46.6% 29 old infarct 66 small vessel ischaemic change MRI 68/112, 60.7% 17 old infarct 2 old cerebral haemorrhage 49 small vessel ischaemic change	CT 3/204, 1.5% 1 metastasis (primary bronchogenic carcinoma) 1 meningioma 1 subependymoma MRI 3/112, 2.7% 1 HIV encephalopathy 1 Primary brain tumour 1 Paramedian meningioma	Multiple findings documented for each patient
Lubman et al. (2002) (Australia)	Retrospective diagnostic case series with MRI; control group	152	21.6 (3.5)	104:48	1.5 T MRI	118/152, 77.6%	21/152, 13.8% 7 prominent sulci/ventricles 5 white matter hyperintensity 4 hippocampal asymmetry 1 cerebellar ectopia 1 craniosynostosis 1 chiari I malformation 1 cavum stepi pellucidum 1 cavum of velum interpositum	11/152 7.2% 3 pineal cyst 1 possible cortical dysplasia 1 vascular infarction 1 minimal communicating hydrocephalus 1 periventricular leukomalacia 1 pituitary enlargement 1 possible Huntington's disease 1 vascular lesion (sulcal arteriovenous malformation) 1 arachnoid cyst	2/152, 1.3% 2 possible demyelinating disease	
McKay et al. (2006) (Australia)	Retrospective review of medical records of patients with CT; no control group	52	15-26		N/A	47/52, 90.4%	3/52, 5.8%	2/52, 3.8%	0/52, 0%	Retrospective design; author contacted and provided

	Study design	N	Age (years) mean (range or SD)	Sex (M:F)	Field strength (MRI)	Normal (n/N, %)	Abnormal, benign and/or nonspecific (n/N, %)	Abnormal, may modify management and treatment, but unlikely causal link to psychosis (n/N, %)	Abnormal, may modify management treatment, possible causal link to psychosis (n/N, %)	Limitati comme
et al. USA)	Retrospective review of medical records of patients with MRI; no control group	121	12–70	82:39	Not provided	104/121, 86.0%	13/121, 10.7% 9 non-specific T2 hyperintense signal 2 arachnoid cyst 1 venous anomaly 1 cavum septa pellucidum/ cavum vergae	4/121, 3.31% 1 periventricular leukomalacia 1 sella (partially) empty 1 encephalomalacia 1 white matter vessel disease	0/121, 0%	Retros; design
Williams 14)	Retrospective review of medical records of patients with CT or MRI; no control group	115 (93 CT, 14 MRI, 8 both)	12–30		Not provided	109/115, 94.0%	5/115, 4.3% 1 arachnoid cyst 2 mild cerebral atrophy 1 white matter hyperintensity 1 right temporal lobe venous angioma	1/115, 0.9% 1 berry aneurysm right internal carotid	0/115, 0%	Retros; design; locatio
al. ia)	Retrospective review of medical records of patients with CT; no control group	237	28.3 (16–72)	170:67	N/A	192/237, 81.0%	42/237, 17.7% Including (but not an exhaustive list) 4 arachnoid cysts 4 cerebral atrophy 4 mild ventricular asymmetry	12/237, 5.1% 12 old infarcts or small vessel ischaemic change	0/237, 0%	Retros; design; locatio
et al. ands)	Retrospective review of medical records of patients with MRI; control group	349			1.5 T MRI				0/349, 0%	No spe data pr for the first-epi psychot group

D'après *Forbes*

Annexe 2 : Demande type d'IRM cérébrale devant un PEP.

IRM CEREBRALE - PROTOCOLE PSYCHIATRIE	
	ETIQUETTE SIGMA
Centre Hospitalier universitaire de Lille HOPITAL R. SALENGRO	NOM : PRENOM : DATE DE NAISSANCE : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> E
SERVICE DEMANDEUR UF : cachet du service	VALIDITE <input type="checkbox"/> valide <input type="checkbox"/> chaise <input type="checkbox"/> lit <input type="checkbox"/> brancard COOPERATION <input type="checkbox"/> bonne <input type="checkbox"/> moyenne <input type="checkbox"/> mauvaise RISQUE D'AGITATION <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON PREMEDICATION <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
	CONTRE -INDICATIONS OUI NON
	CLAUSTROPHOBIE <input type="checkbox"/>
	PACE MAKER <input type="checkbox"/>
POSTE TÉLÉPHONIQUE :	PROTHESES ou IMPLANTS ELECTRONIQUES <input type="checkbox"/> type : <input type="checkbox"/>
	ECLATS MÉTALLIQUES INTRA-OCULAIRES <input type="checkbox"/>
	CLIPS FERROMAGNETIQUES <input type="checkbox"/> type : <input type="checkbox"/>
	AUTRES CORPS ETRANGERS <input type="checkbox"/> type : <input type="checkbox"/>
	GROSSESSE <input type="checkbox"/> terme : <input type="checkbox"/>
	CLAIRANCE CREATINE <input type="checkbox"/>
<i>Rédaction indispensable engageant la responsabilité du médecin prescripteur</i>	
Diagnostic ou symptomatologie psychiatrique :	
Date de début des	
Hallucinations :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, précisez :
Anomalies à l'examen neurologique / antécédents neurologiques :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, précisez :
Troubles cognitifs sévères :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, précisez :
Symptomatologie psychiatrique atypique :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, précisez :
Age de début inhabituel ou terrain atypique :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, précisez :
Résistance aux traitements ou évolution psychiatrique inhabituelle :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, précisez :
Traitements principaux actuels :	
Autres symptômes ou commentaires :	
date de la demande :	
Nom et signature du médecin prescripteur :	
<i>Patient informé de la réalisation de cette IRM et des résultats escomptés (obligatoire).</i>	

Bibliographie

- 1) Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis. Second Edition, Juin 2016. The National Centre of Excellence in Youth Mental Health.
- 2) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)
- 3) Bourgin J, Krebs MO. Détection précoce et intervention précoce dans le premier épisode psychotique. Rev Prat. 2013 Mar ; 63(3):336-42.
- 4) OMS : Plan d'action pour la santé mentale 2013-2020.
- 5) McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev 2008;30:67–76.
- 6) The epidemiology of first episode psychosis in early intervention in psychosis services: findings from the Social Epidemiology of Psychoses in East Anglia [SEPEA] study,
- 7) Kirkbride, Errazuriz A, Croudace TJ, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009 : a systematic review and meta-analysis. Kirkbride, Errazuriz A, Croudace TJ, et al.
- 8) « Gourirer-Frery C. Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitaine. ».Eur.psychiatry 2014;(29).
- 9) Health at a Glance: Europe 2018 State of Health in the EU Cycle.
- 10) Jin H1, Mosweu I2. The Societal Cost of Schizophrenia: A Systematic Review.
- 11) A Fasseeh,1,2 B Németh,1 A Molnár,1 F-U Fricke,3 M Horváth,4 K Kóczyán,4 Á Götze,4 and Z Kaló1,2 A systematic review of the indirect costs of schizophrenia in Europe.
- 12) Tajima-Pozo K1, de Castro Oller MJ1, Lewczuk A2, Montañes-Rada F1. Understanding the direct and indirect costs of patients with schizophrenia.
- 13) Konnopka A1, Klingberg S, Wittorf A, König HH.The cost of schizophrenia in Germany: a systematic review of the literature.
- 14) Achieving Better Access to Mental Health Services by 2020. NHS England,
- 15) Llorca PM, Miadi-Fargier H, Lancon C et al. Cost effectiveness analysis of schizophrenic patient care settings : impact of an atypical antipsychotic under long-acting injection formulation. Encephale 2005;(31)
- 16) Raymond S, Martin M, Netillard C, et al.Schizophrénie : évaluation du coût de la prise en charge. JGest Econ Med 2009;27:421

- 17) Perkins, D.O., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J.A., Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first- episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2005. 162(10): p. 1785-804,
- 18) Penttilä, M., Jääskeläinen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M., & Miettunen, J., Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta- analysis. *Br J Psychiatry*, 2014. 205(2): p. 88-94,
- 19) Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T., Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 2005. 62(9): p. 975-83.
- 20) Cherrie Galletly, et al .The Scandinavian Early Treatment and Identification of Psychosis.
- 21) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders,
- 22) Implementing the Early Intervention in Psychosis Access and Waiting Time Standard: the Guidance.
- 23) Texte de loi HR : 3547,
- 24) B.Rosenbaum et al. The Danish National Schizophrenia Project: Prospective, comparative longitudinal treatment study of first-episode psychosis. June 2005The British Journal of Psychiatry 186:394-9,
- 25) The Swedish national association for social and mental health.
- 26) Japanese society for early intervention and prevention in psychiatry,
- 27) E C Johnstone, J F Macmillan, T J Crow. The occurrence of organic disease of possible or probable aetiological significance in a population of 268 cases of first episode schizophrenia.
- 28) J.Goutte. First-episode psychosis as primary manifestation of medical disease: An updateAuthor links open overlay panel. *La Revue de Médecine Interne* Volume 40, Issue 11, November 2019, Pages 742-749.
- 29) Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jan 1;89(1):212-6. doi: 10.1073/pnas.89.1.212,
- 30) Ferré J-C, Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit J-Y. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use. *Diagn Interv Imaging*. déc 2013;94(12):1211-23,
- 31) Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):708-13.

- 32) Haddar D, Haacke E, Sehgal V, Delproposto Z, Salamon G, Seror O, Sellier N. L'imagerie de susceptibilité magnétique: théorie et applications [Susceptibility weighted imaging. Theory and applications]. J Radiol. 2004 Nov;85(11):1901-8.
- 33) Susceptibility weighted magnetic resonance sequences "SWAN, SWI and VenobOLD": technical aspects and clinical applications]. J Neuroradiol. 2012 May;39(2):71-86.
- 34) Santhosh K, Kesavadas C, Thomas B, Gupta AK, Thamburaj K, Kapilamoorthy TR. Susceptibility weighted imaging: a new tool in magnetic resonance imaging of stroke. Clin Radiol. 2009 Jan;64(1):74-83
- 35) [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17156&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=157850&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=PKAN&title=PKAN&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17156&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=157850&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=PKAN&title=PKAN&search=Disease_Search_Simple)
- 36) Hakim A, Rozeik C, Fedorcak M. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) in a child with Down syndrome. A case report and follow-up with MRI. BJR
- 37) B. Kastler, Comprendre l'IRM, 2011,
- 38) https://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_biomedical/UTC/dess_tbh/01_02/Projets/spectrometrie/spectrometrie.htm
- 39) Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany PM, Sklar EM, Murdoch JB, Petit CK. Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 May;24(5):946-51.
- 40) Josep Dalmau Ann Neurol 2007 Jan;61(1):25-36. doi: 10.1002/ana.21050. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma,
- 41) Brierley et al: 3 cas d'encéphalite subaiguë affectant les aires limbiques. • 1968
- 42) Henson RA, Hoffman HL, Ulrich H, « Encephalomyelitis with carcinoma », Brain, vol. 88, no 3, 1965, p. 449-464
- 43) Bourgeois-Vionnet J, Joubert B, Honnorat J. Encéphalites auto-immunes. EMC - Neurologie 2020;43(1):1- 16 [Article 17-059-K-13],
- 44) Didelot*, J. Honnorat* Limbic encephalitis. La Lettre du Neurologue • Vol. XIII - n° 11 - décembre 2009
- 45) Prof. Francesc Graus, MD, Maarten J Titulaer, MD, Ramani Balu, Published in final edited form as: Lancet Neurol. 2016 April ; 15(4): 391–404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis
- 46) Nieoullon A. Neurobiologie cellulaire et moléculaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-003-A-10, 2010.

- 47) Morgane Riou. Architecture moléculaire des récepteurs NMDA: Arrangement tétramérique et interfaces entre sous-unités.
- 48) X B.P. Kelley, X S.C. Patel, X H.L. Marin, X J.J. Corrigan, X P.D. Mitsias, and X B. Griffith AJNR, V 38, No 6 : Autoimmune Encephalitis : pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis.
- 49) Adrian Budhram MD, Andrew Leung MD, Michael W. Nicolle MD DPhil, Jorge G. Burneo MD MSPH Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. CMAJ 2019 May 13;191:E529-34.
- 50) Thomas A. Pollak and Belinda R. Lennox Time for a change of practice: the real- world value of testing for neuronal autoantibodies in acute first-episode psychosis. BJPsych Open (2018)4, 262–264. doi: 10.1192/bjo.2018.27.
- 51) Michael S. Zandi, Sarosh R. Irani, Bethan Lang, Patrick Waters, Peter B. Jones, Peter McKenna, Alasdair J. Coles, Angela Vincent, Belinda R. Lennox Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. J Neurol (2011) 258:686–688
- 52) Johann Steiner, MD; Martin Walter, MD; Wenzel Glanz, MD; Zoltán Sarnyai, MD, PhD; Hans-Gert Bernstein, PhD; Stefan Vielhaber, MD; Andrea Kästner, MD; Martin Skalej, MD; Wolfgang Jordan, MD; Kolja Schiltz, MD; Christine Klingbeil; Klaus-Peter Wandinger, MD; Bernhard Bogerts, MD; Winfried Stoecker, MD. . JAMA Psychiatry VOL 70(NO.3), Mars 2013. Increased Prevalence of Diverse N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antibodies in Patients With an Initial Diagnosis of Schizophrenia. Specific Relevance of IgG NR1a Antibodies for Distinction From N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Encephalitis.
- 53) Pollak TA(1), McCormack R(1), Peakman M(2), Nicholson TR(3), David AS(3). Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 2014 Sep;44(12):2475-87. doi: 10.1017/S003329171300295X. Epub 2013 Dec 13.
- 54) Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Boku S, Ito W, Tokunaga J, Mori A, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S (2012). Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. BMC Psychiatry 12, 37.
- 55) Rhoads J, Guirgis H, McKnight C, Duchemin AM (2011). Lack of anti-NMDA receptor autoantibodies in the serum of subjects with schizophrenia. Schizophrenia Research 129, 213–214.
- 56) Haussleiter IS, Emons B, Schaub M, Borowski K, Brune M, Wandinger KP, Juckel G (2012). Investigation of antibodies against synaptic proteins in a cross-sectional cohort of psychotic patients. Schizophrenia Research 140, 258–259.
- 57) Masdeu JC, Gonzalez-Pinto A, Matute C, Ruiz De Azua S, Palomino A, De Leon J, Berman KF, Dalmau J (2012). Serum IgG antibodies against the NR1 subunit of the

- NMDA receptor not detected in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 169, 1120–1121.
- 58) Hammer C, Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Molecular Psychiatry*. Published online: 3 September 2013. doi:10.1038/mp.2013.110.
- 59) Jiří Masopust, ctirad andrýs, Jan Bažant, Oldřich Vyšata, Kamil Kuca, Martin Vališ. Anti-NMDa receptor antibodies in patients with a first episode of schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015.
- 60) Karrnan Pathmanandavel, Jean Starling, Vera Merheb, Sudarshini Ramanathan, Nese Sinmaz, Russell C. Dale, and Fabienne Brilot. Antibodies to Surface Dopamine-2 Receptor and N-Methyl-D-Aspartate Receptor in the First Episode of Acute Psychosis in Children. *Immune-Mediated Mechanisms in Childhood Psychosis*.
- 61) LennoxBR, Palmer-Cooper EC, Pollak T, HainsworthJ, MarksJ, JacobsonL, et al. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface anti- bodies in first-episode psychosis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2017; 4(1): 42–8.
- 62) James G. Scott, David Gillis, Alex E. Ryan, Hethal Hargovan, Nagaraj Gundarpi, Gemma McKeon, Sean Hatherill, Martin P. Newman, Peter Parry, Kerri Prain, Sue Patterson, Richard C. W. Wong, Robert J. Wilson and Stefan Blum. The prevalence and treatment outcomes of antineuronal antibody-positive patients admitted with first episode of psychosis. *BJPsych Open* (2018) 4, 69–74.
- 63) O. Mantere a,b, M. Saarela c, T. Kieseppä d, T. Raji d,e, T. Mäntylä e,f,g, M. Lindgren g, E. Rikandi e,g,h, W. Stoecker i, B. Teegen i, J. Suvisaari g. Anti-neuronal anti-bodies in patients with early psychosis. *Schizophrenia Research* 192 (2018) 404–407,
- 64) Julia Herken and Harald Prüss. Red Flags: clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in Psychiatric Patients.
- 65) Nicola Warren, Joshua Flavella, Cullen O'Gormanb, Andrew Swayneb, Stefan Blumb, Steve Kiselya, Dan Siskinda. Screening for anti-NMDAR encephalitis in psychiatry. *Journal of Psychiatric Research* 125 (2020) 28–32.
- 66) X B.P. Kelley, X S.C. Patel, X H.L. Marin, X J.J. Corrigan, X P.D. Mitsias, and X B. Griffith *AJNR*, V 38, No 6 : Autoimmune Encephalitis : pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis.
- 67) Sarosh R. Irani, Angela Vincent. NMDA Receptor Antibody Encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2011) 11:298–304. doi 10.1007/s11910-011-0186-y
- 68) Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):187-93

- 69) Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, et al Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005;31:672–696.
- 70) Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2008 Aug;165(8):1015-23.
- 71) Radua J, Borgwardt S, Crescini A, Mataix-Cols D, Meyer-Lindenberg A, McGuire PK, Fusar-Poli P. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012
- 72) 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.*
- 73) Jardri R. Neuro-imagerie cérébrale des premiers épisodes psychotiques [Brain imaging of first-episode psychosis]. *Encephale.* 2013 Sep;39 Suppl 2:S93-8.
- 74) Nikolaos Koutsouleris, Use of Neuroanatomical Pattern Classification to Identify Subjects in At-Risk Mental States of Psychosis and Predict Disease Transition. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Jul;66(7):700-12.
- 75) Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, McGorry PD, Gleeson JF. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res.* 2012 Aug; 139(1-3):116-28.
- 76) Krebs MO, Demars F, Frajerman A, Kebir O, Jay T. Neurodevelopment and cannabis. *Bull Acad Natl Med.* 2020;204(6):561-569.
- 77) Holzer L, Halfon O, Thoua V. Adolescent brain maturation. *Arch Pediatr.* 2011
- 78) Silk, T.J. and Wood, A.G. (2011) Lessons about neurodevelopment from anatomical magnetic resonance imaging. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 32, 158–168
- 79) Resnick, S.M. et al. (2003) Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J. Neurosci.* 23, 3295–3301
- 80) Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AE, Acker JD. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex.* 1997 Apr-May;7(3):268-82.
- 81) Blalock, E.M. et al. (2003) Gene microarrays in hippocampal aging: statistical profiling identifies novel processes correlated with cognitive impairment. *J. Neurosci.* 23, 3807–3819
- 82) Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 2008 Dec;9(12):947-57.

- 83) Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1228-1238.
- 84) Koutsouleris N, Davatzikos C, Borgwardt S, Gaser C, Bottlender R, Frodl T, Falkai P, Riecher- Rössler A, Möller HJ, Reiser M, Pantelis C, Meisenzahl E. Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr Bull*. 2014;40(5):1140-1153
- 85) Shahab S, Mulsant BH, Levesque ML, Calarco N, Nazeri A, Wheeler AL, Foussias G, Rajji TK, Voineskos AN. Brain structure, cognition, and brain age in schizophrenia, bipolar disorder, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(5):898-906.
- 86) Nenadić I, Dietzek M, Langbein K, Sauer H, Gaser C. BrainAGE score indicates accelerated brain aging in schizophrenia, but not bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017;266:86-89
- 87) Hajek T, Franke K, Kolenic M, Capkova J, Matejka M, Propper L, Uher R, Stopkova P, Novak T, Paus T, Kopecek M, Spaniel F, Alda M. Brain Age in Early Stages of Bipolar Disorders or Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2019;45(1):190-198.
- 88) Schnack HG, van Haren NE, Nieuwenhuis M, Hulshoff Pol HE, Cahn W, Kahn RS. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):607-616.
- 89) Lee WH, Antoniadou M, Schnack HG, Kahn RS, Frangou S. Brain age prediction in schizophrenia: Does the choice of machine learning algorithm matter? *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2021 Apr 30;310:111270.
- 90) S. Bernard, G, Kuchinski, Score d'âge cérébral : Nouveau biomarqueur des altérations associées au premier épisode psychotique. 2021. *Article en préparation*.
- 91) International clinical practice guidelines for early psychosis. *The British journal of psychiatry*. Vol 187.
- 92) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia American psychiatric association.
- 93) Japanese society for early intervention and prevention in psychiatry. The early psychosis treatment guidelines « treatment plans and implementation for early psychosis »,
- 94) Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoseledesler. Nasjonale faglige retningslinjer.
- 95) Haute Autorité de santé. –Actes et prestations – Affection de longue durée – ALD N°23 – Schizophrenie.
- 96) Société Française de Radiologie. Guide du bon usage de prescription d'actes d'imagerie médicale.

- 97) Référentiel de Psychiatrie et d'Addictologie Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie AESP, CNUP, CUNEA.
- 98) Forbes M1, Stefler D2, Velakoulis D3,4, Stuckey S5,6, Trudel JF7, Eyre H1,8, Boyd M9, Kisely S8. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019 Nov;53(11):1093-1104. doi: 10.1177/0004867419848035. Epub 2019 May 22. The clinical utility of structural neuroimaging in first-episode psychosis: A systematic review.
- 99) Goulet K, Deschamps B, Evoy F, Trudel JF. *Can J Psychiatry*. 2009 Jul;54(7):493-501. Use of brain imaging (computed tomography and magnetic resonance imaging) in first episode psychosis: review and retrospective study.
- 100) E Albon, A Tsourapas, E Frew, C Davenport, F Oyebode, S Bayliss, T Arvanitis, and C Meads. Structural neuroimaging in psychosis: a systematic review and economic evaluation. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries.
- 101) Laura J. Pientka, S. Charles Schulz, Kelvin O. Lim, and Suzanne G. Jasberg (2017) The Clinical Impact of Neuroimaging in First-Episode Psychosis. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* In-Press.
- 102) Falkenberg I1, Benetti S2, Raffin M2, Wuyts P2, Pettersson-Yeo W2, Dazzan P2, Morgan KD2, Murray RM2, Marques TR2, David AS2, Jarosz J2, Simmons A2, Williams S2, McGuire P2. *Br J Psychiatry*. 2017 Oct;211(4):231-237. doi: 10.1192/bjp.bp.116.195834. Epub 2017 May 4. Clinical utility of magnetic resonance imaging in first-episode psychosis.
- 103) Peer Coentre R1, Silva-Dos-Santos A2, Talina MC3. 2016 May 26;4:e2069. doi: 10.7717/peerj.2069. ECollection 2016. Retrospective study on structural neuroimaging in first-episode psychosis.
- 104) Robert Williams S1, Yukio Koyanagi C1, Shigemi Hishinuma E2. *Psychiatry Res*. 2014 Nov 30;224(2):104-6. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.001. Epub 2014 Aug 13. On the usefulness of structural brain imaging for young first episode inpatients with psychosis.
- 105) Khandanpour N1, Hoggard N, Connolly DJ. *Clin Radiol*. 2013 Mar;68(3):245-50. doi: 10.1016/j.crad.2012.07.010. Epub 2012 Sep 5. The role of MRI and CT of the brain in first episodes of psychosis
- 106) Sommer IE1, de Kort GA, Meijering AL, Dazzan P, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, van Haren NE. *Schizophr Bull*. 2013 Jul;39(4):815-9. doi: 10.1093/schbul/sbs037. Epub 2012 Mar 13.
- 107) How frequent are radiological abnormalities in patients with psychosis? A review of 1379 MRI scans.

- 108) Strahl B1, Cheung YK, Stuckey SLJ *Med Imaging Radiat Oncol*. 2010 Oct;54(5): 431-4. doi: 10.1111/j.1754-9485.2010.02196.x. Diagnostic yield of computed tomography of the brain in first episode psychosis.
- 109) Compton, An exploration study of the potential prognostic usefulness of the routinely conducted computed tomography scan in patients hospitalized for a first episode of psychosis. *Clinical schizophrenia and related psychoses*.
- 110) Borgwardt SJ1, Radue EW, Götz K, Aston J, Drewe M, Gschwandtner U, Haller S, Pflüger M, Stieglitz RD, McGuire PK, Riecher-Rössler A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):229-33. Radiological findings in individuals at high risk of psychosis.
- 111) Mc Kay Retrospective review of medical records of patients with CT Let's get physical : An audit of medical practice in first episode psychosis. *Australian psychiatry*.
- 112) Lubman DI1, Velakoulis D, McGorry PD, Smith DJ, Brewer W, Stuart G, Desmond P, Tress B, Pantelis C. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Nov;106(5):331-6. Incidental radiological findings on brain magnetic resonance imaging in first-episode psychosis and chronic schizophrenia.
- 113) Bain, BK . *Psychiatric services* 49. CT scans of first-break psychotic patients in good general health.
- 114) Adams et al. Retrospective review of medical records of patients with CT scans ; no control group.
- 115) Battaglia Utility of the CAT scan in a first psychotic episode *Gen host psychiatry*.
- 116) Mueller C1, Rufer M, Moergeli H, Bridler R. Brain imaging in psychiatry - a study of 435 psychiatric in-patients at a university clinic. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Aug;114(2): 91-100.
- 117) N.Guernion, E.Le Cadet, Anne Tirel, M.le Galudec, G.Edan, M.Walter. *Neuropsychiatric manifestations in multiple sclerosis : Might psychotic symptoms signal the onset of disease ?*
- 118) <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/hauts-de-france>
- 119) <https://www.arianes.fr/le-r%C3%A9seau-clinique>
- 120) Farah PH Présentation du projet régional ARIANES Association de la Recherche et de l'Imagerie Avancée en Neurosciences et Santé mentale
- 121) Masy M. Applications cliniques de l'IRM 7T en pathologie neuro-vasculaire, neuro-inflammatoire et santé mentale,

122) Hammouche B, Fiat C, Wonner M. Rapport d'information n°2249 en conclusion des travaux de la mission relative à l'organisation de la santé mentale.

Point de vue sur la réalisation d'une imagerie cérébrale dans le bilan initial du premier épisode psychotique : Pour une modification des recommandations.

Résumé :

Il est acquis que le premier épisode psychotique (PEP) est considéré comme un problème majeur de santé publique compte tenu de ses conséquences médico-économiques. Nous avons interrogé la question, non consensuelle, de la réalisation systématique d'une IRM cérébrale lors du bilan initial.

Nous avons analysé la littérature à l'origine des recommandations actuelles. Cette dernière paraît hautement critiquable, car ne tenant pas compte des avancées majeures réalisées dans les domaines de l'imagerie médicale et de la recherche en psychiatrie.

Nous avons ensuite passé en revue l'ensemble des diagnostics différentiels possibles d'un PEP, rendant compte de l'apport fondamental de l'IRM et de ses nouvelles séquences dans ce contexte, en portant un regard particulier sur les encéphalites auto-immunes.

De plus, nous avons évoqué les changements de paradigmes en psychiatrie qui nous amènent à repenser la schizophrénie comme une maladie à part entière. Les progrès de l'imagerie permettent d'envisager des biomarqueurs fiables de l'évolution de la maladie rendant alors possible une prise en charge individualisée et optimisée.

Enfin nous avons envisagé les conditions de réalisation de cette IRM systématique, dont le cadre devrait être strict, tel que suggéré par les projets régionaux ARIANES et PREDIPSY/PSYMAC.

Mots clefs : «schizophrénie », «imagerie avancée », « troubles psychotiques », « Encéphalites auto-immunes », «Imagerie par résonance magnétique», « Adolescence », « santé publique ».

Abstract :

First Episode Psychosis (FEP) is considered a major public health problem due to its medico-economic consequences. We questioned the non-consensual issue of systematically performing a brain MRI during the initial workup. We have analyzed the literature at the origin of the current recommendations. The latter seems highly criticizable, as it does not take into account the major advances made in the fields of medical imaging and psychiatric research.

We then reviewed all the possible differential diagnoses of a PEP, reporting the fundamental contribution of MRI and its new sequences in this context, with a particular focus on autoimmune encephalitis.

Moreover, we have mentioned the paradigm changes in psychiatry that lead us to rethink schizophrenia as an organic disease. The progress of imaging allows us to envisage reliable biomarkers of the evolution of the disease, making it possible to provide individualized and optimized care.

Finally, we considered the conditions for carrying out this systematic MRI, the framework of which should be strict, as suggested by the regional projects ARIANES and PREDIPSY/PSYMAC.

Keywords : « schizophrenia », « advanced imaging », « psychosis », « auto-immunes encephalitis », « Magnetic resonance imaging », « Adolescence », « public health »

