

# Troubles du comportement : à la recherche du sang (temps) perdu



*A l'IPMC, dans un laboratoire d'immunologie, « psychiatrie » commence à s'épeler « psych-IA-trie ». Pourquoi les immunologistes s'invitent-ils chez les psychiatres, et qui plus est accompagnés d'Intelligence Artificielle ? Susana Barbosa, au sein de l'équipe « Système immunitaire, cerveau et nerfs périphériques » du Pr Glaichenhaus, identifie dans notre sang des biomarqueurs immunitaires permettant de mieux diagnostiquer les maladies mentales.*

par Antoine Guy



**"40 % des patients bipolaires sont diagnostiqués à tort unipolaires (dépressifs)"**



Nicolas Glaichenhaus



Susana Barbosa



L'histoire est inquiétante. Elle débute par un chiffre : 40 % des patients bipolaires sont diagnostiqués à tort unipolaires (dépressifs) et les anti-dépresseurs que le médecin va leur prescrire en toute bonne foi, non seulement ne réguleront pas leurs humeurs mais risquent d'amplifier les phases euphoriques du trouble, avec les conséquences négatives que l'on imagine. Il faut aujourd'hui en moyenne huit ans pour diagnostiquer correctement la bipolarité, huit longues années pendant lesquelles le patient et son entourage vont vivre des épisodes familiaux dramatiques, des pertes d'emploi, des séparations douloureuses...

### **Difficulté du diagnostic en psychiatrie**

Un sujet bipolaire (auparavant appelé maniaco-dépressif) se rend rarement chez un médecin. S'il le fait, ce sera avant tout lors d'une phase dépressive. Le professionnel de santé, pour poser un diagnostic, ne dispose que de quelques minutes et d'un questionnaire plus ou moins normalisé<sup>1</sup> qui évaluera comment le patient s'alimente, dort, pratique un sport, travaille, se cultive, s'insère dans une vie sociale ou au contraire s'isole... La phase du trouble étant "dépressive", le diagnostic sera logiquement "état dépressif passager". Le généraliste prescrira donc un classique anti-dépresseur et un "Revenez dans trois semaines, on verra si vous allez mieux". Hélas, ce patient ne reviendra peut-être pas, probablement parce qu'il aura à nouveau basculé dans une phase maniaque et que l'anti-dépresseur aura aggravé son mal-être.

"La psychiatrie est la seule branche de la médecine où il n'est pas demandé de radio, d'électrocardiogramme, d'analyse d'urine ou de prise de sang, préalablement à l'établissement du diagnostic", explique Susana. "Le psychiatre est seul face au sujet, armé de ses batteries de questions dont les réponses sont empreintes de

subjectivité, et globalement peu fiables à des fins de diagnostic. La psychiatrie le formule finalement par défaut, lorsque toutes les causes organiques possibles ont été éliminées par d'autres branches de la médecine", conclut-elle. Appelons un chat un chat, et même au XXI<sup>e</sup> siècle, reconnaissons que cette médecine souffre d'une indigence dans ses outils cliniques et dans ses compréhensions fines des mécanismes sous-jacents aux troubles psychiques. S'il revenait aujourd'hui, Jean-Baptiste Poquelin se fendrait peut-être de quelques bouffonneries mettant en scène un Sganarelle volontaire mais impuissant à soigner des sujets schizophrènes ou borderline. Nos sociétés ont un besoin impérieux de méthodes de diagnostic rapides, fiables, sérieuses qui puissent, dès le plus jeune âge, confirmer une tendance aux troubles comportementaux. C'est la quête du Pr Glaichenhaus et de son équipe.

### **Le système immunitaire impacte les neurones**

Des espoirs sont permis du côté de l'immunologie. Nicolas Glaichenhaus explique que depuis une quarantaine d'années, cette branche de la biologie accumule de nombreuses présomptions, des faisceaux d'indices convergents qui tendent à prouver que des dysfonctionnements de notre système immunitaire seraient à l'origine de troubles neurologiques et de leurs cortèges de troubles émotionnels et comportementaux associés.

Une étude menée aux USA dans les années 80 a révélé une corrélation forte entre l'autisme de jeunes enfants et la rubéole contractée par leurs mères lorsqu'elles étaient enceintes. Dans la même veine, des mamans qui pendant leur grossesse avaient souffert de grippe ou d'infection bactérienne ont eu des enfants diagnostiqués pour certains autistes et pour d'autres schizophrènes. "Il semble bien que l'activation du système immunitaire de la mère pendant la grossesse

### **Behavioural disorders: it's not all in the mind**

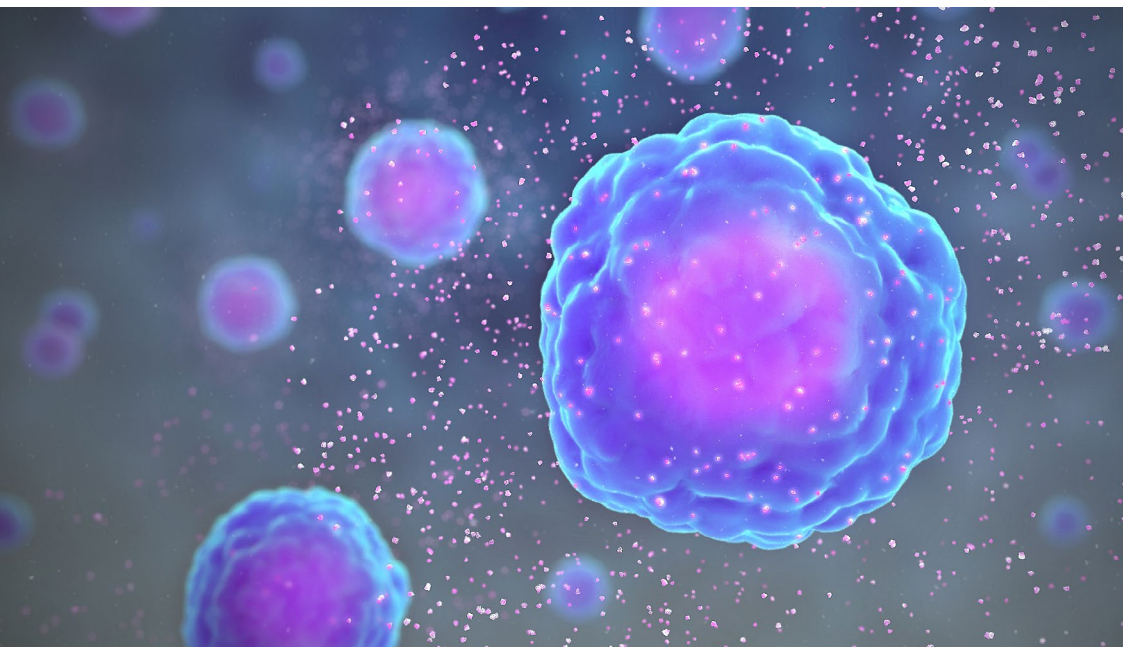
*In an immunology laboratory in Sophia Antipolis, «psychiatry» is spelt "psych-Imm-try". Why are immunologists joining up with psychiatrists, and what is more, accompanied by Artificial Intelligence? Susana Barbosa works in Nicolas Glaichenhaus' team at the Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire. The team is entitled "Immune system, brain and peripheral nerves" and aims, among other things, at identifying immune biomarkers in blood with the intent to better diagnose mental illness.*

It's a disturbing story which begins with a figure: 40% of bipolar patients are wrongly diagnosed as depressive and the anti-depressants that the doctor prescribe in good faith, not only do not regulate their mood but risk amplifying the euphoric phases of the disorder, with the negative consequences that we can imagine. Today, it takes an average of eight years to correctly diagnose bipolarity, eight long years during which the patient and his entourage experience dramatic family episodes, job losses, painful separations...

### **Diagnostic challenges in psychiatry**

A patient with bipolar disorder (previously called maniaco-depression) might not be very keen in visiting a doctor, and if she/he does, it will be primarily during a depressive episode. The health professional has only a few minutes to make a diagnosis using a more or less standardised questionnaire, which assess how the patient eats, sleeps, exercises, works, fits into a social life or isolates himself. Being assessed during a depressive episode will most likely result in a diagnostic of "Major Depressive Episode (or depression)". The general practitioner will therefore prescribe a standard anti-depressant with a "come back in three weeks and we'll see if you're better". Alas, this patient may not return, possibly because he has again moved into a manic phase perhaps aggravated by the antidepressant that was prescribed.

"Psychiatry is the only branch of medicine in which a diagnostic is made without the help of X-rays, ECG, urine or blood," says Susana. "The



Libération de cytokines

## "On suspecte des dérèglements du système immunitaire de contribuer aux maladies de Parkinson et d'Alzheimer"

vient impacter le neurodéveloppement du fœtus. On ne sait pas vraiment comment le bébé est exposé ni à quoi mais ce n'est pas neutre", explique le Pr Glaichenhaus. On suspecte également les dérèglements de ce même système immunitaire responsables de l'attaque de neurones qui entraîneraient des maladies de Parkinson (neurones moteurs) et d'Alzheimer (neurones de la mémoire). D'une manière plus générale, la liste des maladies avec une composante auto-immune<sup>2</sup> ne cesse de s'allonger.

Dans les années 90, une autre étude a montré que l'on pouvait aider à lutter contre les tumeurs en renforçant le système immunitaire du patient. En présence d'agents pathogènes (virus, bactéries, parasites, tumeurs...), notre immunité va produire des **cytokines** qui vont permettre à nos cellules de communiquer entre elles et de stimuler les réponses immunitaires contre l'agression. L'injection expérimentale de cytokines peut permettre de faire régresser un cancer chez un patient. Malheureusement, ce traitement s'accompagne souvent d'hallucinations, de troubles dépressifs graves et même dans certains cas de suicide.

Enfin, en dernier lieu, la génétique établit un lien fort entre système immunitaire et maladie psychiatrique. Le séquençage du génome a permis d'identifier des gènes responsables d'une augmentation du risque d'être atteint par des maladies psychiatriques. Eh bien, sans surprise, ce sont notamment plusieurs gènes du système immunitaire qui en contrôlent l'activité. Tous ces points confirment l'impact réel du système immunitaire sur le fonctionnement (ou les troubles) du cerveau.

### Les cytokines, une signature immune des troubles psychiques

A partir de ces constatations et présomptions, il semble naturel de rechercher des biomarqueurs objectifs, faciles à mesurer, liés à l'activité du système immunitaire. Le sang et ses niveaux de cytokines sont pressentis comme candidats privilégiés pour jouer ce rôle et c'est à ce stade de la réflexion qu'intervient l'IA.

La recherche menée par Susana Barbosa poursuit deux objectifs : le premier, différencier les patients souffrant de troubles bipolaires de ceux atteints de dépression ; le second, identifier les biomarqueurs immunitaires mesurables dès la naissance, corrélés avec des fragilités émotionnelles et comportementales chez des enfants de 5 ans.

Pour atteindre le premier objectif, Susana dispose - pour plusieurs centaines de patients présentant des symptômes dépressifs - de nombreuses variables cliniques (âge, indice de masse corporelle, habitudes de vie, traitements médicamenteux) et biologiques (taux de dizaines de cytokines dans le sang). Grâce à un algorithme (Régression Logistique), elle a montré qu'il est possible de différencier les patients bipolaires et les patients unipolaires avec une précision de 80 %. Si les variables cliniques jouent bien entendu un rôle déterminant, c'est également le cas des variables biologiques, ce qui constitue une véritable avancée dans le domaine.

psychiatrist is alone facing the patient, armed mostly with batteries of questionnaires making diagnosis subjective and difficult. When all possible organic causes have been eliminated a psychiatric diagnosis is formulated" she concludes. Let's call a spade a spade and even in the 21<sup>st</sup> century, recognise that this branch of medicine has few clinical tools and there is room for improvement in our understanding of the mechanisms underlying mental disorders. Our societies have an urgent need for rapid and reliable diagnostic methods which can help doctors to prescribe the most appropriate diagnostic from an early age, confirm a tendency to behavioural disorders. This is the quest of Professor Glaichenhaus and his team.

### The immune system impacts neurodevelopment

A ray of hope is found in Immunology. Nicolas Glaichenhaus explains that for about forty years, this branch of biology has accumulated fragments of converging evidence, which highlight immune system dysfunctions to be at the origin of neurological disorders and their associated emotional and behavioural disturbances.

A study conducted in the United States in the 1980s found a strong correlation between autism in young children and rubella contracted by their pregnant mothers. Similarly, mothers who suffered from influenza or bacterial infection during their pregnancies had an increased risk of having children diagnosed with autism or schizophrenia. "It seems that the activation of the mother's immune system during pregnancy affects neurodevelopment of the foetus. We don't really know how the baby is exposed to but it's not neutral," says Professor Glaichenhaus. The immune system may also play a role in attacking neurons in Parkinson's disease (motor neurons) and Alzheimer's disease (memory neurons). More generally, the list of diseases with an auto-immune component continues to grow.

In the 1990s, another study showed that you can help fight tumours by strengthening the patient's immune system. When we are infected by pathogens, our immune cells produce **cytokines**. This is how immune cells communicate with each other and coordinate their action to fight against pathogens or cancer cells. Experimental injection of cytokines can induce cancer regression in some patients. Unfortunately, this treatment is often accompanied by hallucinations, serious depressive disorders and even suicide.

Finally, genetic studies have confirmed a strong link between the immune system and psychiatric illness. Genome sequencing has identified genes responsible for an increased risk of developing psychiatric illnesses and several of these genes are related to the immune system. Altogether, these findings support a role the immune system on the (ab)normal functioning of the brain.

### Cytokines, an immune signature of mental disorders

From these observations, it seems natural to look for objective and easy to measure biomarkers related to the activity of the immune system. Blood cytokine levels are hypothesized to be prime candidates and it is at this point that AI comes into play.

Susana Barbosa is currently conducting research in two fronts: first, trying to identify biomarkers that would allow to distinguish patients suffering from bipolar disorders from those suffering from depression and the second, to identify biomarkers measurable at birth, correlated with emotional and behavioural difficulties in 5-year-old children.

S'agissant du second objectif, Susana dispose cette fois-ci des données et des échantillons biologiques de la cohorte mères-enfants EDEN, une grande étude menée en France sur 2 000 familles. Les enfants sont nés en 2006 et ont été suivis avec leurs parents pendant 13 ans. Parmi les paramètres disponibles elle a notamment retenu la concentration de 19 cytokines mesurées dans le sang du cordon ombilical à la naissance. A l'âge de 5 ans, le comportement des enfants a été évalué sur la base de réponse à plusieurs questionnaires, et ceci afin de déterminer s'ils présentaient ou non des troubles émotionnels ou comportementaux tels que des difficultés d'interaction avec leurs pairs ou un déficit de comportement prosocial.

**"Les cytokines ne sont pas forcément les causes des troubles psychiques, mais sont la signature du système immunitaire qui vraisemblablement joue un rôle majeur dans le neurodéveloppement des enfants "**

L'étude montre déjà des résultats connus intuitivement comme le fait que la consommation d'alcool pendant la grossesse augmente les risques de donner naissance à un bébé fragile. Mais beaucoup plus novateur, on trouve des corrélations entre la présence de certaines cytokines dans le sang du cordon ombilical et les difficultés comportementales des enfants plus tard. "Corrélation n'est pas causalité. Par exemple, un algorithme peut corréler la consommation de glaces en été et les cambriolages. Ces deux évènements, 'manger de la glace' et 'cambrioler une habitation', ne sont pas causés l'un par l'autre. Ils ont l'air d'être corrélés car juste simultanés. Effectivement, en été la température encourage la consommation de glace pendant que les maisons vides favorisent l'action des cambrioleurs", souligne Susana.

To achieve the first objective, Susana has access to data comprised of seven categorical variables (related to lifestyle, medication, etc.), 28 numeric variables (age, body mass index, etc., and the levels of 25 cytokines in blood) for about several hundreds of patients, some with bipolar disorder and others with unipolar depression. Using statistical models (Logistic Regression) and optimization algorithms, she could distinguish bipolar disorder from depression with an 80% accuracy, by measuring the concentration of certain cytokines in a simple blood test.

As for the second objective, Susana has access to data from the EDEN cohort following 2,002 mother-child pairs. The children were born in 2006 and were followed, along with their families, for 13 years. Among a variety of variables, she is particularly interested in the concentration of several cytokines measured in umbilical cord at birth. Children were stratified into three categories: those with emotional symptoms, those with so-called "prosocial" difficulties and those with difficulties with their peers. The study already confirmed known results, such as the fact that alcohol consumption during pregnancy increases the risks of giving birth to a child with emotional or behavioural problems. But much more innovative, Susana found correlations between the abundance of some cytokines in the blood of the umbilical cord and behavioural difficulties later in life. "Correlation is not causation. For example, we can find a high correlation between ice cream consumption and burglaries. These two unrelated events, 'eating ice cream' and 'robbing a house', are not caused by each other. They seem to be correlated because they are just simultaneous. Indeed, in summer the temperature encourages the consumption of ice creams while empty houses during summer holidays favour the action of burglars", emphasises Susana.



Berline

Mini Bus  
(9 places)Bus  
(22 places)

## AU CŒUR D'UN PROJET SOCIAL LES PERSONNES HANDICAPÉES ET LE MONDE DU TRAVAIL

La loi du 10 juillet 1987 impose l'embauche directe de personnes handicapées dans la proportion de 6 % de l'effectif pour toute entreprise de plus de 20 salariés. Dans le cas où l'entreprise ne s'acquitte pas de cette obligation, elle doit verser une redevance à l'AGEFIPH (Association pour la Gestion du Fonds pour l'insertion des Personnes Handicapées).

Un partenariat avec une entreprise adaptée vous permettra d'être exonéré jusqu'à 50 % de votre contribution totale et pour Fastroad de faire un pas de plus à vos côtés dans notre politique d'insertion des travailleurs reconnus handicapés.

### TRANSPORT DE VOYAGEURS

Notre démarche repose sur la qualité des prestations que nous offrons :

- La sécurité des personnes transportées,
- Le confort et la propreté des véhicules,
- La souplesse dans la réservation et la disponibilité du service,
- La ponctualité,
- La formation de notre personnel à l'éco conduite et à l'accueil des passagers.

### TRANSPORTS DE COURRIERS ET DE MARCHANDISES

### LES AVANTAGES

- Plus d'éco-conduite
- Plus de politique RSE
- Plus de création d'emplois adaptés
- Plus de transports mutualisés
- Moins de budget taxi
- Moins de taxe AGEFIPH

ILS FONT CONFIANCE À FASTROAD PACA

ILS FONT CONFIANCE A FASTROAD EN ILE DE FRANCE



Contact Frédéric d'Ambra - Gérant 06 28 93 06 23 | fdambra@roadgroup.fr



Le divan déserté ?

### Une méthode validée « sang pour sang » très encourageante

L'apport de l'étude à ce stade est déjà très important car des biomarqueurs ont été identifiés. Le dosage de certaines cytokines dans le sang permet donc, avec une bonne fiabilité, de distinguer les bipolaires des dépressifs, et ainsi de diminuer les erreurs de diagnostic. En ce qui concerne les troubles comportementaux ou émotionnels chez l'enfant, il n'est bien entendu pas envisageable d'utiliser ces tests pour identifier à la naissance des enfants qui présenteraient, quelques années plus tard, des troubles du comportement. Par contre, les travaux de Susana ont d'ores et déjà permis d'identifier plusieurs cytokines qui pourraient jouer un rôle fondamental dans le développement du cerveau humain, une étape cruciale dans la compréhension d'un phénomène... qui nous concerne tous.

Toujours dans le même domaine, mais sur un autre sujet, Nicolas Glaichenhaus coordonne un projet européen dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge des patients schizophrènes. En collaboration avec des chercheurs et des cliniciens au Danemark, en Allemagne, en Autriche et aux Pays-Bas, le projet consiste à tester l'hypothèse que des médicaments anti-inflammatoires tels que l'Aspirine pourraient – lorsqu'ils sont donnés avec des antipsychotiques – diminuer la sévérité des symptômes caractéristiques de cette maladie. Les anti-inflammatoires sont en effet connus pour diminuer la production des cytokines par les cellules de l'immunité. Si les cytokines contribuent à la maladie, diminuer leur concentration dans le sang pourrait donc être bénéfique pour les patients. Dans le cadre de ce projet, Nicolas Glaichenhaus et ses collègues ont donc prévu d'effectuer un test sanguin afin de mesurer la concentration de plusieurs cytokines chez des centaines de patients présentant une schizophrénie. Ces données seront ensuite analysées en utilisant des méthodes d'IA afin d'identifier les patients présentant des quantités anormales de cytokines dans le sang et susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant avec des médicaments anti-inflammatoires. Outre l'enjeu pour la santé des patients, ce projet pourrait avoir un impact médico-économique important, puisque favorisant la reprise de leur activité professionnelle.

*"Il existe sûrement d'autres biomarqueurs, dans l'urine, dans les images IRM, etc. mais la prise de sang reste un acte simple, universel, très bon marché. L'IRM, par exemple, est très onéreuse, et puis essayer de installer un schizophrène dans un tunnel IRM !" déclare Nicolas Glaichenhaus un peu espiègle. La variabilité cardiaque (Heart Rate Variability) pourrait sûrement être un autre excellent moyen de diagnostiquer ces troubles psychiques, dans la mesure où elle permet d'estimer les signaux activateurs et inhibiteurs qui arrivent sur notre cœur, extrêmement liés à nos états émotionnels", ajoute-t-il.*

### Fin de la guerre de cent ans entre la psychiatrie et le vivant ?

L'apport des immunologistes et de l'IA dans ces domaines dévolus à la psychiatrie, où souvent la vision psychanalytique domine, va sans nul doute faire bouger les lignes et renvoyer certains psychiatres dans des amphithéâtres de génétique et d'immunologie. Si ces corrélations avec les concentrations en cytokines ouvrent des voies vers une compréhension des causes immunologiques de certains dysfonctionnements neurologiques, ce sont sûrement à terme de toutes nouvelles catégories de troubles qui vont se redéfinir (diagnostic), de nouveaux curseurs thérapeutiques qui vont apparaître (pronostic), reléguant au musée de la médecine les aussi inoxydables qu'absconses névroses et psychoses dont il faut bien dire que depuis cent ans, la psychiatrie a eu beau les tourner et retourner dans tous les sens sur un divan, elle a peiné à trouver comment les diagnostiquer de manière fiable, et plus encore à les traiter de façon efficace à défaut de définitive.

A l'avenir, parions qu'un psychiatre ne conseillera plus aux proches de son patient de garder leur sang-froid mais plutôt au patient lui-même... et pour d'autres raisons. Qui s'en plaindra ? ●

1 En général ceux de l'immarcescible mais critiqué DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, publication de référence de l'American Psychiatric Association. Les questions sont associées à des pondérations et la somme des points obtenus décidera arbitrairement du diagnostic. Par exemple, en dessous de 20 le patient est "normal" et au-dessus il est déclaré schizophrène. On est en droit de se demander quelle différence y a-t-il entre un patient noté 19 et un autre noté 21... ce sont là toutes les limites de ce genre de méthodes à base de questionnaires.

2 Définition de l'INSERM : Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme. C'est par exemple le cas dans le diabète de type 1, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn ou encore la polyarthrite rhumatoïde. Face à ces maladies complexes, les chercheurs développent de nouvelles stratégies thérapeutiques, visant à contrôler le système immunitaire sans pour autant qu'il risque de baisser la garde vis-à-vis des agents pathogènes.

**"On trouve des corrélations avec un taux de confiance important entre la présence de certaines cytokines du cordon ombilical et les difficultés comportementales des enfants plus tard"**

### A very encouraging validated method

The contribution of the study at this stage is already very important because biomarkers have been identified. If validated in independent studies, Susana's data suggest that it may be possible to distinguish bipolar disorder from depression and thus to reduce diagnostic errors. With regard to behavioural or emotional disorders in children, it is obviously not conceivable to use these tests to identify newborns who are at risk of having behavioural problems later in life. However, Susana's work allowed for the first time to identify cytokines that could play a fundamental role in the development of the human brain, a crucial step in understanding a phenomenon which concerns us all.

On another but related topic, Nicolas Glaichenhaus works closely with researchers and clinicians in Denmark, Germany, Austria and the Netherlands to improve patient care in schizophrenia. Within the frame of a European project that was recently funded for three years, Nicolas Glaichenhaus will test whether anti-inflammatory drugs, such as Aspirin, can be used together with antipsychotics to decrease the severity of symptoms in patients with schizophrenia. The idea is that, if cytokines produced by immune cells contribute to symptoms in schizophrenia, lowering their levels in blood using Aspirin would be beneficial. Would this hypothesis be confirmed, it may have a strong impact not only on patient health, but also from a social and medico-economic point of view. If patient's health is improved, they could resume their professional activity, and those around them will be relieved of overwhelming concerns.

*"There are surely other biomarkers, in urine, in MRI images, etc. but taking blood remains a simple, universal, very inexpensive act. MRI, for example, is very expensive, and it's not easy to put a schizophrenic in an MRI machine!" declares Nicolas Glaichenhaus a little mischievously. Heart Rate Variability could surely be another great way to diagnose these psychic disorders, since it allows us to estimate the activating and inhibiting signals which are highly linked to our emotional states" he adds.*

### End of the hundred years war between psychiatry and the living?

The contribution of Immunology and AI to psychiatry, where the psychoanalytic vision often dominates, will undoubtedly shift the parameters and encourage psychiatrists to learn more about the immune system and data processing. If these correlations with the cytokine concentrations open the way towards an understanding of the immunological causes of certain neurological dysfunctions, surely in the long term all new categories of disorders will be redefined, new therapeutic markers will appear, relegating to the museum of medicine neuroses and psychoses of which it must be said that for a hundred years, psychiatry has examined closely on a couch but struggled how to diagnose them reliably, and even more so to treat them effectively or definitively.

In the future, we bet that a psychiatrist will no longer advise the relatives of his patient to keep their cool but rather the patient himself... and for different reasons. Nobody will complain! ●