

► Le projet EEG-MIND, du programme de recherche exploratoire en psychiatrie de précision « PEPR PROPSY », vise à développer des biomarqueurs d'électroencéphalographie (EEG) transdiagnostiques applicables aux troubles psychiatriques tels que l'autisme, la schizophrénie et les troubles de l'humeur. Cette initiative combine des tâches expérimentales (repos, négativité de discordance, tâches sensorimotrices et audiovisuelles) pour étudier la connectivité cérébrale et les anomalies neurophysiologiques à l'échelle individuelle. L'objectif est d'identifier des marqueurs des anomalies d'oscillations, du ratio d'excitation / inhibition, de la propagation des ondes, et de la connectivité, puis d'appliquer des modèles normatifs pour mettre en évidence des profils neurocognitifs spécifiques qui leur seraient associés et qui pourraient bénéficier d'approches ciblées personnalisées, telles que la neuromodulation. ◀

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique d'exploration neurophysiologique non invasive, peu coûteuse, et simple à utiliser chez les enfants comme chez les adultes. Historiquement, c'est une des premières techniques de neuroimagerie et elle a contribué dès les années 1920, à la distinction entre neurologie et psychiatrie, en identifiant l'épilepsie sous-jacente à ce qui se présentait comme des troubles du comportement [1]. Aujourd'hui, elle connaît un regain d'intérêt en psychiatrie pour la caractérisation des troubles psychiatriques (neurodéveloppementaux, schizophréniques, ou de l'humeur), car ils sont tous associés à des perturbations du traitement et du codage électrique de l'information, qu'elle soit d'origine interne ou extérieure à soi. Par exemple, les anomalies d'intéroception¹ sont

Vignette (© AdobeStock)

¹ L'intéroception est la capacité à prendre conscience des sensations internes de notre corps (ndlr).

La psychiatrie de précision (PEPR PROPSY) : premiers succès

Neurophysiologie des troubles psychiatriques : construction d'une plateforme nationale d'électro-encéphalographie à haute densité

Anton Iftimovici^{1,2}, Mahmoud Hassan^{3,4},
David M. Alexander⁵, Laura Dugué^{5,6},
Martine Gavaret^{7,8}, Renaud Jardri⁹, Aline Lefebvre^{10,11}



¹Université Paris Cité, Institut de psychiatrie et de neurosciences de Paris (IPNP), Inserm U1266, Équipe « Physiopathologie des maladies psychiatriques », Paris, France.
²GHU-Paris Psychiatrie et Neurosciences, Hôpital Sainte-Anne, Pôle hospitalo-universitaire d'évaluation, prévention et innovation thérapeutique, Paris, France.

³MINDIG, Rennes, France.

⁴School of Science and Engineering, Reykjavik University, Reykjavik, Islande.

⁵Université Paris Cité, CNRS UMR 8002, Centre Neurosciences Intégratives et Cognition, Paris, France.

⁶Institut universitaire de France (IUF), Paris, France.

⁷Université Paris Cité, Institut de psychiatrie et de neurosciences de Paris (IPNP), Inserm U1266, Équipe « Accident vasculaire cérébral : des déterminants du pronostic et de la recherche translationnelle aux interventions personnalisées », Paris, France.

⁸GHU-Paris Psychiatrie et Neurosciences, Hôpital Sainte-Anne, Pôle Neuro-Sainte-Anne, Paris, France.

⁹Université de Lille, Inserm U1172, CHU Lille, Centre de Recherche Lille Neurosciences et Cognition (LiNCog), plateforme CURE, Hôpital Fontan, Lille, France.

¹⁰Université Paris Saclay, Équipe PsyBrain, Laboratoire UNIACT, Neurospin, CEA, France.

¹¹Service Avis et Expertise TND, CHS Fondation Vallée, Gentilly, France.

anton.iftimovici@inserm.fr

communes à la quasi-totalité des maladies, allant des troubles du spectre de l'autisme aux troubles de l'humeur [2], tandis que des perturbations de la modulation attentionnelle de la perception sont observées jusque dans les stades précoces de psychose [3].

En psychologie et en sciences cognitives, l'EEG permet de compléter les mesures comportementales en étudiant des processus cognitifs lors de tâches expérimentales. La mesure directe de l'activité neurale, avec une haute résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde, offre également la possibilité d'explorer les propriétés fonctionnelles des réseaux neuronaux en tirant profit de stratégies récentes de traitement automatique des données. De plus, le développement de bonnets haute résolution (EEG-HR), comprenant 128 à 256 électrodes améliore la résolution spatiale, rendant possible la reconstruction des sources du signal dans l'espace du cortex [4]. Leur couplage avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet alors l'exploration des structures cérébrales profondes et du cervelet [5], tout en offrant une meilleure robustesse des résultats en intégrant la spécificité anatomique de chaque individu.

Génétiquement déterminés et suivant une trajectoire stable au cours de la vie d'un individu [6, 7], les schémas d'activité neurophysiologique reposent sur les différents niveaux de développement cérébral, depuis la neurogenèse précoce dans la vie fœtale jusqu'à la maturation des interneurons au sein des connexions cortico-thalamiques qui survient à partir de l'adolescence. Leur mesure en EEG pourrait donc constituer de potentiels biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, ou prédictifs de réponses aux traitements pour certains troubles psychiatriques [8]. Nous présentons ici les différents marqueurs neurophysiologiques pouvant refléter la physiopathologie des troubles psychiatriques, puis nous abordons les enjeux méthodologiques de prétraitement et d'analyse des données, avant de décrire les stratégies que nous proposons pour y répondre dans le cadre de la plateforme nationale de neurophysiologie « EEG-MIND », au sein du programme de recherche en psychiatrie de précision « PROPSY ». Notre objectif est d'aller des approches catégorielles (comparaison de groupes ou analyse supervisée) visant à identifier des marqueurs de catégories diagnostiques spécifiques, vers des approches dimensionnelles transdiagnostiques (identification de marqueurs de dimensions cliniques partagées entre maladies), jusqu'à l'échelle individuelle dans une démarche de médecine de précision.

Des marqueurs neurophysiologiques, reflets de la physiopathologie des troubles psychiatriques

L'électroencéphalographie produit un signal multidimensionnel associant des informations sur la fréquence (vitesse à laquelle l'onde oscille par seconde), la puissance (amplitude de l'onde), la localisation spatiale (région, caractérisée par un certain nombre d'électrodes, dans laquelle un signal spécifique est observé), et les relations de phase (corrélations entre oscillations, pour une même électrode, ou entre électrodes de régions différentes, au fil du temps). À partir de ces différentes composantes du signal, il est possible de faire des analyses dans les domaines fréquentiel (analyses spectrales), temporel (potentiels évoqués), spatio-temporel (micro-états, propagation d'ondes ou « *traveling waves* »), ou de connectivité (analyses de graphe et reconstruction des sources). Chacun de ces éléments permet d'identifier une information physiopathologique pertinente pour enrichir notre compréhension des

troubles psychiatriques. Nous décrivons ci-dessous plusieurs marqueurs, en illustrant par des exemples issus des troubles du spectre autistique et de la schizophrénie, qui ont été plus étudiés en raison de la dimension neurodéveloppementale prédominante de ces troubles. Leur pertinence s'étend également aux troubles de l'humeur éclairant le continuum neurodéveloppemental et affectif entre ces différentes maladies.

Oscillations neurales et fonctions cognitives

Les oscillations neurales constituent une manifestation directe de l'activité des réseaux neuronaux. Elles résultent d'une synchronisation temporelle des cellules nerveuses qui facilite la communication entre différentes régions cérébrales. Ces oscillations varient en fréquence (delta, thêta, alpha, bêta, gamma), chaque processus cognitif ou sensoriel reposant sur un ensemble de fréquences différentes. Par exemple, les rythmes thêta (4-8 Hz) sont impliqués dans les processus mnésiques² et la navigation spatiale, tandis que les rythmes gamma (>30 Hz) sont associés à des processus cognitifs de haut niveau, comme l'attention et la perception consciente. Les oscillations alpha, quant à elles, sont largement impliquées dans la régulation des états de veille et des processus attentionnels. Elles jouent également un rôle crucial dans la coordination des réseaux neuronaux soutenant les processus de cognition sociale, tels que l'interprétation des émotions et la compréhension des intentions d'autrui. Ces fonctions sont fréquemment perturbées dans les troubles du spectre autistique, la schizophrénie et les troubles de l'humeur [9]. Dans les troubles du spectre autistique, on observe une réduction de la puissance des oscillations au repos et une diminution de la synchronisation entre les régions frontales et postérieures du cerveau, suggérant une altération de la connectivité fonctionnelle [10]. De même, dans la schizophrénie, il existe un déficit dans la capacité d'une région sensorielle primaire d'osciller en synchronisation avec un stimulus extérieur à haute fréquence [11]. Par ailleurs, les oscillations neurales en rythme alpha (8-12 Hz) jouent un rôle clé dans la régulation des cognitions sociales et de la communication, et leurs anomalies ont été étudiées comme un marqueur possible de la cognition sociale altérée dans les troubles du spectre autistique [9].

² Les processus mnésiques sont des mécanismes du cerveau qui permettent l'encodage, le stockage et la récupération des informations, essentiels pour la mémoire. L'encodage transforme les informations en traces mnésiques, le stockage conserve ces informations au fil du temps, et la récupération permet d'accéder à ces souvenirs (ndlr).

Interneurones GABAergiques et ratio excitation/inhibition

L'un des mécanismes fondamentaux derrière la génération des oscillations cérébrales est la régulation, par les interneurones inhibiteurs GABAergiques, de l'activité des neurones excitateurs glutamatergiques (principalement les cellules pyramidales). Cet équilibre est nécessaire à la synchronisation des oscillations neuronales et, par conséquent, au traitement efficace de l'information. Le rôle des anomalies des interneurones dans les troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux, comme les troubles du spectre autistique et la schizophrénie, a d'abord été mis en évidence en clinique, dans le contexte : 1) de mutations génétiques des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui modulent l'activité des interneurones, 2) de psychoses ou d'altérations sensorielles induites par des substances psychoactives inhibant ces mêmes récepteurs (par exemple la kétamine), et 3) de maladies auto-immunes les ciblant, telles que les encéphalites à anticorps anti-NMDA [12]. Par ailleurs, des études post-mortem ont révélé une diminution du nombre d'interneurones GABAergiques dans le cortex préfrontal de patients atteints de troubles du spectre autistique [13, 14], et des modèles animaux suggèrent un lien de causalité entre dysfonctionnement des interneurones et altérations cognitives et comportementales [14-16]. La théorie des « *critical brain dynamics* » postule que lorsque l'équilibre excitation/inhibition est maintenu, les circuits corticaux se situent dans un état de « *criticité auto-organisée* » (*self-organized criticality*) qui se caractérise par un fonctionnement neuronal optimal, situé entre une phase subcritique (rythme asynchrone, bruit accru et connexions faibles) et une phase supercritique (activité synchronisée excessive et hyperexcitabilité) [17]. Les études pharmacologiques renforcent cette hypothèse : par exemple, l'administration d'antagonistes des récepteurs GABA-A, réduisant l'inhibition synaptique, induit une hyperexcitabilité et un passage en régime supercritique [17]. Plusieurs biomarqueurs associés à la criticité peuvent être dérivés des signaux EEG pour évaluer la balance excitation/inhibition (Tableau 1) : les corrélations temporelles longue distance, les avalanches neuronales (c'est-à-dire des cascades d'activité synchronisée dans le cortex), le coefficient Kappa, l'entropie neuronale, les microétats (Figure 1), ainsi que les caractéristiques aperiodiques du signal, telles que le spectre $1/f$ [17, 18].

La propagation des oscillations comme marqueur dynamique

Au-delà de ces mesures spatialement stationnaires de l'activité cérébrale, il est possible de mesurer les états corticaux dynamiques lors du traitement de l'information sensorielle, l'activité neuronale modifiant la topologie de distribution des courants sur le cortex au fil du temps. Cette dynamique spatio-temporelle de l'activation corticale peut être évaluée par des mesures d'ondes de déplacement de l'activité électrique [19], dont il a été démontré qu'elles permettent de mieux capturer la variabilité des capacités cognitives [20], et qu'elles sont altérées chez les patients atteints de trouble déficitaire de l'attention et de schizophrénie [21, 22], aussi bien au niveau de la fréquence delta, lors de tâches de négativité de discordance (*mis-*

match negativity)³ (Figure 2), qu'en fréquence alpha lors d'une tâche d'interaction sociale [23].

Les potentiels évoqués comme mesure du traitement de l'information lors d'une tâche active

Les potentiels évoqués correspondent à une variation du potentiel électrique du système nerveux en réponse à une stimulation externe ou interne, observée dans les aires du cerveau responsables du traitement de la modalité sensorielle stimulée, et visible seulement après moyennage sur de nombreuses tâches répétées pour corriger le bruit. Lorsqu'un stimulus sensoriel auditif est délivré, il existe des réponses à 100 ms (N100 ou N1), puis des réponses plus tardives, à 300-500 ms du stimulus, si ce stimulus est rare et différent parmi d'autres stimuli audio fréquents. Nous présenterons ici deux exemples d'anomalies de réponse à latence courte pouvant constituer des biomarqueurs pertinents en psychiatrie.

La *négativité de discordance* (ou *mismatch negativity* – *MMN*) est une réponse automatique du cerveau à un stimulus auditif déviant, considérée comme un indicateur précoce des capacités de discrimination sensorielle. Dans les troubles du spectre autistique, plusieurs études ont rapporté des anomalies de la négativité de discordance auditive, avec des latences prolongées et des amplitudes réduites par rapport aux individus neurotypiques [24]. Ces altérations pourraient refléter des dysfonctionnements dans les circuits auditifs, ainsi que des anomalies dans la connectivité fonctionnelle entre les régions auditives et les régions associatives du cerveau. En outre, la négativité de discordance présente l'avantage d'être mesurable dès la petite enfance, ce qui en fait un biomarqueur potentiel pour le diagnostic précoce des troubles du spectre autistique. Des études longitudinales ont montré que les anomalies de la négativité de discordance chez les nourrissons à risque de troubles du spectre autistique sont associées à une probabilité accrue de développer le trouble plus tard dans la vie. De plus, la négativité de discordance est relativement stable tout au long du développement, ce qui en fait un indicateur fiable pour évaluer les trajectoires développementales des capacités auditives et de discrimination sensorielle.

L'onde négative N100, dans le cortex auditif, correspond à la réponse à 100 ms suite à un stimulus sonore externe. Lors de vocalisations auto-générées, il existe une suppression de l'onde N100, traduisant la présence d'une décharge

³ La négativité de discordance (ND) est une réponse cérébrale qui se manifeste lorsque le cerveau détecte une discordance entre des informations attendues et perçues. Elle est souvent étudiée à travers des tâches impliquant la détection de conflits, des erreurs ou des choix difficiles (ndlr).

Marqueur EEG	Définition
Rythme Gamma	Le rythme gamma correspond aux oscillations neuronales observées au-delà de 30 Hz. La puissance du rythme gamma correspond à la magnitude de ces oscillations.
Beta power	Le rythme beta correspond aux oscillations neuronales entre 14 et 30 Hz. La puissance bêta correspond à la magnitude de l'oscillation du rythme beta.
Avalanches neuronales et coefficient Kappa	Les avalanches neuronales font référence à l'organisation de cascades d'activités neuronales synchrones. La relation entre la taille des événements neuronaux et la probabilité de trouver un événement suit une distribution de type 1/f. Le coefficient Kappa décrit dans quelle mesure une avalanche neuronale suit une distribution 1/f.
Exposant DFA et équilibre fonctionnel E/I (excitation/inhibition)	Les exposants DFA (<i>detrended fluctuation analysis</i>) quantifient l'existence de corrélations temporelles à longue portée dans les fluctuations de l'amplitude des signaux oscillatoires. Les systèmes critiques présentent des exposants DFA compris entre 0,5 et 1. L'équilibre fonctionnel E/I est une adaptation du DFA permettant de déterminer si les signaux oscillatoires proviennent de réseaux dominés par l'excitation (E) ou par l'inhibition (I).
Entropie	L'entropie quantifie l'aléatoire dans les motifs de l'EEG et, par conséquent, la quantité d'information contenue dans ce signal. L'entropie cérébrale fait référence au nombre d'états neuronaux présents dans un signal.
Microétats	Les micro-états EEG font référence à des topographies dans l'EEG qui se révèlent stables pendant de courtes périodes de temps. Les preuves issues de l'EEG en état de repos ont principalement identifié les mêmes quatre topographies de micro-états, qui expliquent la majeure partie de la variance et ont été désignées par les labels A, B, C et D.
Signal apériodique 1/f	Le signal apériodique 1/f de l'EEG est une mesure de la puissance non oscillatoire à travers différentes fréquences. Cette relation entre la puissance et la fréquence est souvent supposée suivre une distribution de type $1/f^\chi$, et dans ce contexte, le signal apériodique 1/f est quantifié par l'indice χ .

Tableau 1. Les marqueurs de la balance excitation/inhibition à l'EEG (d'après [17]).

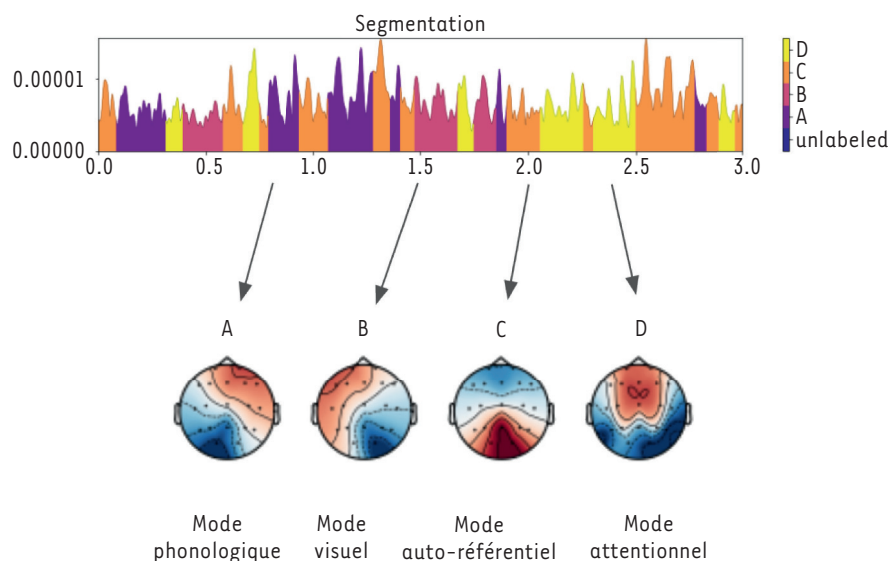


Figure 1. Segmentation de l'EEG, sur une période de 3 secondes, en micro-états correspondant à des états d'équilibre transitoire de l'activité cérébrale (orientation de la différence de potentiels moyenne), sur une durée à l'échelle de la centaine de millisecondes (adaptée de [4]). Configurations topographiques de la polarisation globale du courant électrique : la classe de micro-états A présente une orientation gauche-droite, la classe B une orientation droite-gauche, la classe C une orientation antéro-postérieure, et la classe D, un maximum fronto-central. Chacune de ces distributions spatiales a été associée à un réseau de connectivité spécifique à partir d'études couplant IRM et EEG [18].

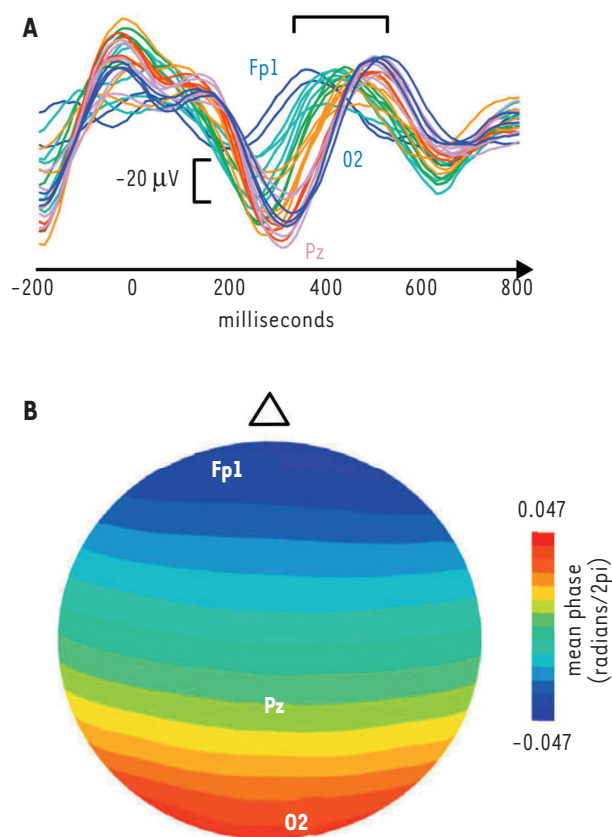


Figure 2. Les techniques de traitement du signal permettent d'identifier la propagation des ondes au niveau d'un seul sujet et de la caractériser au niveau du groupe. A. Séries temporelles filtrées à une fréquence pertinente pour une tâche spécifique (ici, 2,4 Hz) sur la base d'une tâche auditive qui consiste à présenter une séquence de sons répétitifs (sons standards) entrecoupés occasionnellement par des sons différents (sons déviants ou *oddball*). Les électrodes EEG sont identifiées par couleur, de l'avant (bleu) à l'arrière du scalp (violet). La barre carrée souligne le gradient très progressif de latence dans le pic d'activité, entre 375 et 575 ms. Ce gradient indique une onde de déplacement dans la direction antéro-postérieure à la suite du stimulus. **B.** Quantification agrégée de la propagation des ondes sous forme de carte d'ondes sur 94 participants sains [22]. Vue du dessus, le nez est indiqué par un triangle. La carte des ondes est représentée par un point temps-fréquence spécifique (410 ms après l'apparition du stimulus, pour un signal de 2,4 Hz) et montre qu'en moyenne, il existe un gradient de phase, exprimée en radians/ 2π , avec les valeurs de phase les plus faibles, à l'avant, et les plus élevées, à l'arrière. Ce gradient indique une onde de déplacement dans la direction antéro-postérieure.

corollaire du cortex moteur vers l'aire auditive lors de la génération de mots, prédisant la détection du son produit et conduisant à l'identification de ce son comme provenant de soi. Or, aussi bien dans la schizophrénie que dans ses phases prodromiques⁴, il existe un défaut de suppression de N100,

reflétant un défaut de décharge corollaire qui mène à ce que des sons venant de soi soient perçus comme étrangers ou inattendus. Ce déficit est ainsi corrélé à l'intensité des troubles du contenu de la pensée dans la psychose [25].

La connectivité fonctionnelle et structurelle : un cadre transdiagnostique

Les études de connectivité se fondent sur les analyses de phase, préférentiellement dans l'espace source (c'est-à-dire le cortex) qui postulent que si deux régions distinctes du cerveau sont actives à la même fréquence, alors elles communiquent entre elles. À partir de ce type d'analyse, l'hypothèse d'un syndrome de dysconnectivité a été émise pour plusieurs troubles psychiatriques. Par exemple, des anomalies dans le couplage des régions impliquées dans le réseau du mode par défaut (DMN)⁵ ont été observées aussi bien dans les troubles du spectre autistique que dans la schizophrénie, ce réseau étant crucial pour le traitement des informations internes, y compris les pensées autoréférentielles⁶ et les interactions sociales. Par ailleurs, il est souvent fait état d'une hypoconnectivité fonctionnelle dans les troubles du spectre autistique, en particulier entre les régions frontales et postérieures, notamment le lobe pariétal (connectivité antéro-postérieure) [26, 27]. Cette hypoconnectivité est souvent associée à des déficits dans les fonctions exécutives, comme le contrôle attentionnel, la planification et l'inhibition des réponses. Ces fonctions sont particulièrement importantes dans les interactions sociales, lorsque l'individu doit régulièrement ajuster son comportement en fonction de signaux sociaux changeants. Cependant, une hyperconnectivité a également été décrite, notamment au sein des circuits sensoriels des individus atteints de troubles du spectre autistique, qui pourrait expliquer l'hyperréactivité sensorielle observée dans ce trouble. Par exemple, une suractivation des réseaux sensoriels pourrait entraîner une hypersensibilité aux stimuli environnementaux, contribuant à l'inconfort et à l'anxiété sociale souvent observés dans les troubles du spectre autistique. En outre, elle pourrait aussi être liée aux comportements répétitifs et aux intérêts restreints, caractéristiques centrales des troubles du spectre autistique. Dans la schizophrénie, si la plupart des études en IRM fonctionnelle de repos rapportent une hypoconnectivité entre les régions céré-

⁴ Désignent des symptômes précurseurs d'une maladie, souvent vagues et non spécifiques, qui apparaissent avant le début manifeste de l'affection, permettant ainsi un diagnostic précoce et une gestion efficace des maladies (ndlr).

⁵ Il désigne l'ensemble de régions cérébrales qui s'activent lorsque l'esprit est au repos, c'est-à-dire lorsqu'il n'est pas engagé dans une tâche spécifique nécessitant de l'attention externe (ndlr).

⁶ Il s'agit des pensées qui portent sur soi-même, c'est-à-dire celles qui concernent nos expériences passées, notre identité, nos émotions, nos intentions ou la façon dont les autres nous perçoivent (ndlr).

brales [28, 29], d'autres décrivent une hyperconnectivité [30]. Une hyperconnectivité est quant à elle observée principalement entre le réseau affectif et le réseau d'attention ventrale [28]. Les similitudes de dysconnectivité entre différentes maladies renforcent la théorie d'un continuum physiopathologique entre troubles, tandis que les différences de résultats de connectivité dans la littérature scientifique au sein d'un même trouble reflètent à la fois la grande hétérogénéité biologique sous-jacente à chaque catégorie diagnostique (par exemple, des différences liées à la présence ou non d'une vulnérabilité neurodéveloppementale), l'effet des traitements, et les limites statistiques d'études souvent faites avec de faibles tailles d'échantillons.

Les enjeux méthodologiques

L'analyse électroencéphalographique se heurte principalement à deux défis majeurs : d'une part, la nécessité d'avoir un prétraitement des données qui mette en exergue le signal d'intérêt tout en atténuant le bruit, et d'autre part, l'hétérogénéité clinique au sein de chaque catégorie diagnostique qui rend les résultats des comparaisons entre moyennes de groupes, même les plus significatifs, très peu interprétables. S'ajoute à cela la nécessité de stratégies automatisées qui permettent une répliquabilité des analyses.

Concernant le prétraitement, chacune des étapes suivantes nécessite un contrôle particulier : 1) la correction du décalage du courant continu et des dérives basses fréquences du signal EEG (liées entre autres à la transpiration), 2) la correction du bruit lié aux fréquences du secteur, 3) la détection et l'interpolation des canaux artéfactuels, 4) la détection et le rejet des mauvaises époques (résultant du découpage régulier de l'enregistrement), 5) le rejet des artéfacts physiologiques (mouvements oculaires ou musculaires, battements cardiaques, respiration, etc), et 6) la mise en place d'une référence moyenne [31]. Et s'il existe des pipelines automatiques de traitement, il n'y a pas encore de consensus sur une stratégie optimale à adopter [32]. Or, dans le champ de la neuroimagerie fonctionnelle, il a été démontré que la source principale d'absence de répliquabilité des études n'était pas la nature des analyses mais celle du prétraitement [33], ce qui en fait l'enjeu principal à surmonter pour tout projet visant une généralisation des résultats.

Par ailleurs, il est important que la recherche de biomarqueurs en psychiatrie tienne compte non seulement de leur manque potentiel de spécificité en raison du chevauchement clinique entre maladies, mais aussi du continuum qui existe entre ce qui constitue une variation normale et ce qui fait partie d'un processus pathologique. L'existence d'une variabilité interindividuelle significative dans la population saine signifie que toute mesure doit être considérée par rapport à cette variation normale attendue, où la maladie apparaît comme une déviation quantitative, plutôt que qualitative, de la norme. Des modèles normatifs ont donc été développés pour permettre de faire des inférences au niveau d'un individu, à partir du calcul de cette variation attendue dans une population en bonne santé [34]. Ils fournissent un outil pour cartographier l'hétérogénéité normale d'une population, sans avoir besoin de sous-groupes homogènes, ce qui contraste avec l'approche cas-témoins qui limite les analyses à un indi-

vidu « moyen » qui n'est pas représentatif de la diversité phénotypique de son groupe. Il a ainsi été démontré que dans le cas des troubles du spectre autistique, des troubles anxieux, ou des troubles des apprentissages, moins de 24 % des anomalies de connectivité observées en EEG présentent des similarités d'un sujet malade à un autre, ce qui souligne la nécessité d'approches à l'échelle de l'individu, et non du groupe [35].

La plateforme de neurophysiologie du PEPR PROPSY : le projet EEG-MIND

Design expérimental et prétraitement

Des enregistrements électroencéphalographiques seront effectués au moment de l'inclusion et lors de la deuxième visite, un an plus tard, chez les sujets de la cohorte *French Minds* (sujets sains, ou avec diagnostics de schizophrénie, autisme, bipolarité, et dépression résistante selon les critères DSM-5⁷). Les électroencéphalogrammes de référence et ceux de l'année suivante, seront effectués au même moment de la journée afin de limiter l'impact du niveau d'éveil sur l'activité cérébrale. Tous les centres bénéficieront du même matériel. Pour chaque participant, la durée de l'enregistrement de l'EEG-HR (EEG haute résolution) à 128 électrodes est estimée à 1h, de l'installation à la désinstallation. Le protocole EEG comprend quatre tâches : état de repos (10 minutes), une tâche de négativité de discordance (10 minutes), une tâche sensorimotrice et d'imagerie mentale (10 minutes), et une tâche audiovisuelle (10 minutes). Les tâches sensorimotrices et d'imagerie mentale comprennent une tâche d'observation/exécution et une tâche d'imagerie mentale motrice. Ces tâches impliquent les zones prémotrices, pariétales et préfrontales, ainsi que le système sensorimoteur, qui sont impliqués dans la schizophrénie, les troubles bipolaires, obsessionnels-compulsifs et les troubles du spectre autistique. La dernière tâche audiovisuelle permettra d'étudier les paramètres précédents dans un cadre plus réaliste et naturel, pouvant ensuite être corrélée avec les données de neuroimagerie fonctionnelle au repos du participant.

Au cours de ce projet, nous comparerons l'approche manuelle, utilisée comme vérité de terrain (et impliquant des relectures et des corrections visuelles) avec des algorithmes entièrement automatiques. Nous visons à proposer un changement de paradigme dans le prétraitement de l'EEG-HR et l'élimination des artéfacts.

⁷ Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, est la cinquième édition publiée par l'Association américaine de psychiatrie en 2013 (ndlr).

L'évaluation de la pertinence de cette approche entièrement automatisée dans des contextes cliniques est nécessaire au développement d'outils qui puissent être utilisés en pratique courante.

Développement de biomarqueurs

Notre objectif principal est d'extraire de l'EEG-HR plusieurs types de marqueurs : 1) diagnostiques (dans une approche catégorielle en comparant les groupes entre eux), 2) dimensionnels (dans une approche transdiagnostique en corrélant des marqueurs à des dimensions cliniques partagées, y compris la réponse au traitement ou le pronostic fonctionnel), et 3) des marqueurs qui permettent une interprétation à l'échelle individuelle. Ainsi, les caractéristiques de l'EEG seront utilisées pour plusieurs objectifs. Premièrement, pour comparer des groupes. Pour cela, une comparaison des différents marqueurs neurophysiologiques, décrits précédemment, sera effectuée entre les différents groupes diagnostiques et témoins, aussi bien au niveau global (moyenne des régions et des connexions cérébrales) qu'au niveau des connexions individuelles. Deuxièmement, pour effectuer des corrélations entre la neuro-imagerie et le comportement. Les caractéristiques qui auront montré des différences significatives entre les groupes seront utilisées à l'échelle de chaque patient, pour les associer à ses caractéristiques cérébrales et comportementales. Au-delà de l'analyse de groupe, nous appliquerons des méthodes d'apprentissage non supervisées à l'ensemble de la cohorte [36]. Notre objectif est d'identifier des sous-groupes de troubles psychiatriques fondés uniquement sur l'activité cérébrale. Les groupes obtenus seront ensuite décrits selon différents domaines (moteur, cognitif...). Ceci fournira des informations clés sur les différents endophénotypes des maladies. En outre, comme nous aurons accès à des données longitudinales, cet endophénotypage sera utilisé pour suivre et prédire l'évolution de la maladie.

À l'échelle individuelle au sein des groupes, nous appliquerons des algorithmes de regroupement semi-supervisés, qui réduisent les dimensions en projetant les données sur un espace pertinent pour le résultat d'intérêt, orthogonal à la variation normale, améliorant ainsi la pertinence clinique du regroupement en évitant de donner trop de poids à des facteurs non liés à la maladie [37], tels que l'âge ou le sexe. Les vastes données transdiagnostiques et dimensionnelles disponibles fourniront un ensemble de données robuste pour l'entraînement et la validation des algorithmes d'apprentissage automatique qui prédisent les résultats au niveau individuel. Les prédicteurs neurophysiologiques les plus pertinents au niveau individuel pourront à leur tour être évalués en lien avec les fonctions cérébrales en imagerie par résonance magnétique et avec la clinique. Enfin, nous utiliserons des modèles normatifs, calculés à la fois à partir des sujets sains recrutés dans cette cohorte, et issus de bases en libre accès pour identifier les individus présentant des variations sortant de la norme neurophysiologique attendue. Cet ajustement sur la variation normale permettra par ailleurs d'améliorer les performances des analyses supervisées.

Perspectives

Les marqueurs neurophysiologiques identifiés dans le cadre de ce projet pourront également constituer des cibles de futures prises en charge thérapeutiques. Face aux altérations de la connectivité, les approches de

neuromodulation telles que la stimulation transcrânienne à courant direct ou la stimulation magnétique transcrânienne visent à rétablir l'équilibre des réseaux neuronaux altérés. Ainsi, dans le cadre de la recherche portant sur les troubles du spectre autistique, la stimulation transcrânienne à courant direct a montré des résultats prometteurs dans la modulation des oscillations cérébrales et de la connectivité fonctionnelle, se rapprochant des schémas d'oscillations observés chez les sujets sains. En particulier, des études pilotes ont montré que la stimulation transcrânienne à courant direct appliquée sur les régions frontales pouvait améliorer les performances cognitives et réduire certains symptômes liés aux troubles de la cognition sociale. De même, la stimulation par courant alternatif transcrânien semble efficace pour la réduction des symptômes dépressifs de manière transdiagnostique, par exemple dans la schizophrénie [38]. Ces résultats sont encourageants pour envisager l'utilisation de la neuromodulation comme outil thérapeutique complémentaire aux approches comportementales et pharmacologiques. Toutefois, il reste à mieux comprendre comment ces techniques influencent les circuits neuronaux à long terme, ainsi que leur efficacité chez des patients présentant des niveaux de sévérité et des profils neurocognitifs différents. Par ailleurs, plusieurs études se sont penchées sur l'utilité des oscillations alpha comme biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique [39]. Par exemple, la thérapie basée sur le *neurofeedback*, qui cherche à rétablir les oscillations neuronales via un entraînement en temps réel basé sur les signaux EEG, a montré des résultats prometteurs dans la réduction des symptômes des troubles du spectre autistique, notamment en ce qui concerne la cognition sociale et les comportements répétitifs [40]. L'intégration des données neurophysiologiques avec d'autres techniques de neuroimagerie et des analyses génétiques ouvre de nouvelles perspectives pour la recherche en psychiatrie. D'une part, l'approche multimodale, qui combine EEG, IRM structurelle et fonctionnelle, et données génétiques, permet d'accéder à une vision d'ensemble plus complète des circuits neuronaux altérés dans des conditions comme les troubles du spectre autistique, la schizophrénie, ou les troubles de l'humeur. D'autre part, passer de l'analyse de groupe à une analyse au niveau de sous-groupes, puis au niveau individuel, en utilisant un modèle normatif, représente une avancée majeure en psychiatrie. L'analyse de groupe, bien qu'utile pour identifier des tendances globales, masque souvent les différences individuelles qui sont essentielles dans le diagnostic et le traitement des troubles psychiatriques. L'approche par groupes permet de rassembler les individus présentant des profils similaires, offrant une meilleure compréhension des sous-

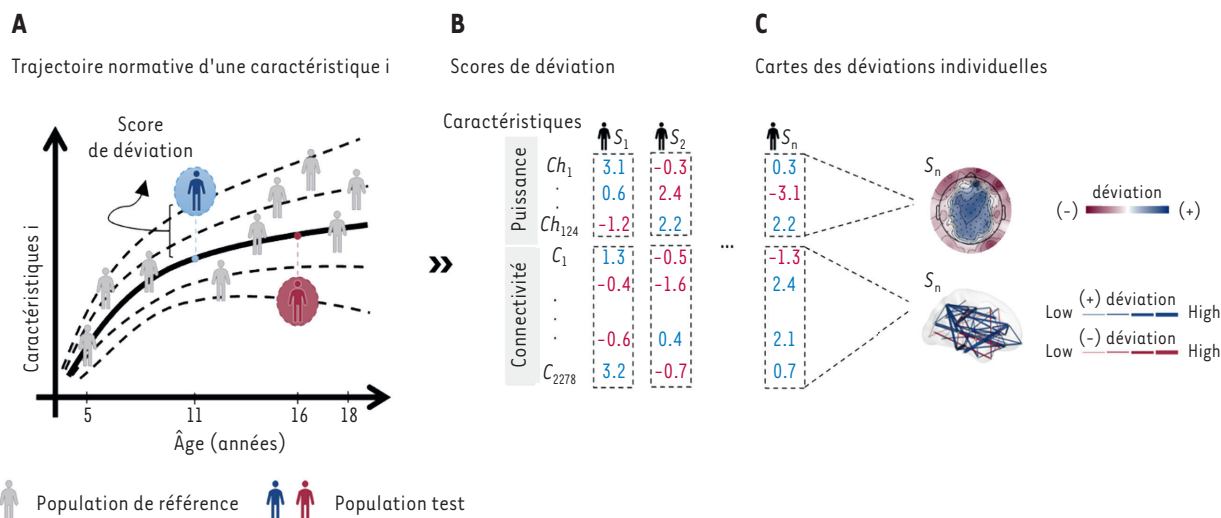


Figure 3. Modélisation normative des caractéristiques électrophysiologiques en fonction de l'âge et évaluation des déviations individuelles.

A. Illustration de la trajectoire normative d'une caractéristique donnée à différents âges, avec la ligne continue représentant la trajectoire médiane dérivée d'une population de référence saine (ensemble d'entraînement). **B.** Table des scores de déviation pour des sujets individuels sur plusieurs caractéristiques, incluant les densités spectrales de puissance et la connectivité fonctionnelle. Les valeurs rouges et bleues indiquent respectivement des déviations négatives et positives (c'est-à-dire, en dessous ou au-dessus de la médiane). **C.** Cartes de déviation individuelle montrant les déviations spectrales (panneau supérieur) et basées sur les réseaux (panneau inférieur) [35].

types de maladies et ouvrant la voie à des traitements plus ciblés. Enfin, le modèle normatif appliqué au niveau de chaque patient introduit une véritable personnalisation. En comparant chaque patient à une norme établie pour son (sous-) groupe ou pour une population donnée, il deviendra possible de détecter des déviations subtiles et d'adapter les interventions thérapeutiques en fonction des caractéristiques biologiques et cliniques propres à chaque individu. Cette transition vers une analyse plus fine et personnalisée promet d'améliorer considérablement la précision des diagnostics et l'efficacité des traitements en psychiatrie [34]. Un exemple de l'application du modèle normatif en psychiatrie est illustré dans la Figure 3.

À l'avenir, ces approches intégratives permettront de mieux caractériser les profils neurocognitifs des patients, facilitant ainsi le développement de traitements plus personnalisés. Dans le cadre des troubles du spectre autistique, l'identification de sous-groupes de patients présentant des altérations spécifiques des oscillations cérébrales ou de la connectivité fonctionnelle pourrait guider la mise en place de thérapies ciblées, basées sur les particularités neurophysiologiques de chaque individu.

Conclusion

En conclusion, l'EEG constitue un outil précieux pour identifier les processus neuronaux impliqués dans les troubles psychiatriques, et son utilisation combinée avec d'autres mesures neurobiologiques est essentielle pour progresser vers une meilleure compréhension et prise en charge de ces conditions complexes. Les anomalies des oscillations cérébrales, de la connectivité fonctionnelle, et des réponses auditives, comme la « *mismatch negativity* », offrent des pistes prometteuses pour l'identification de biomarqueurs neu-

rophysiologiques, permettant non seulement un diagnostic plus précoce, mais aussi une stratification des patients selon des profils neurocognitifs spécifiques. Ces avancées ouvrent la voie à des interventions plus personnalisées, optimisant ainsi les résultats cliniques pour les individus atteints de troubles neuropsychiatriques. ♦

SUMMARY

Neurophysiology of psychiatric disorders: building a national high-density electroencephalography platform

The PEPR PROPSY EEG-MIND project aims to develop trans-diagnostic EEG biomarkers for psychiatric disorders, such as autism, schizophrenia and mood disorders. It combines experimental tasks (rest, mismatch negativity, sensorimotor, audiovisual) to study brain connectivity and neurophysiological abnormalities at the individual level. The aim is to identify markers of oscillatory anomalies, excitation/inhibition ratio, wave propagation and connectivity, and then apply normative models to highlight specific neurocognitive profiles associated to the underlying neurophysiology, which could benefit from personalized targeted approaches such as neuromodulation. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre de France 2030 portant la référence ANR-22-EXPR-0009 (France 2030).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Eloge JC, Ross DA, Cooper JJ. Afflicted by the gods: the shared history and neurobiology of psychosis and epilepsy. *Biol Psychiatry* 2020 ; 87 : e35-6.
- Khalsa SS, Adolphs R, Cameron OG, et al. Interoception and mental health: a roadmap. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018 ; 3 : 501-13.
- Howes OD, Hird EJ, Adams RA, et al. Aberrant salience, information processing, and dopaminergic signaling in people at clinical high risk for psychosis. *Biol Psychiatry* 2020 ; 88 : 304-14.
- Gavaret M, Iftimovici A, Pruvost-Robieux E. EEG: current relevance and promising quantitative analyses. *Rev Neurol (Paris)* 2023 ; 50035-3787(23)00869-X.
- Seeber M, Cantanos LM, Hoevels M, et al. Subcortical electrophysiological activity is detectable with high-density EEG source imaging. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 753.
- Salmela E, Renvall H, Kujala J, et al. Evidence for genetic regulation of the human parieto-occipital 10-Hz rhythmic activity. *Eur J Neurosci* 2016 ; 44 : 1963-71.
- Smit DJA, Wright MJ, Meyers JL, et al. Genome-wide association analysis links multiple psychiatric liability genes to oscillatory brain activity. *Hum Brain Mapp* 2018 ; 39 : 4183-95.
- McLoughlin G, Makeig S, Tsuang MT. In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2014 ; 165B : 111-21.
- Neuhaus E, Santhosh M, Kresse A, et al. Frontal EEG alpha asymmetry in youth with autism: sex differences and social-emotional correlates. *Autism Res* 2023 ; 16 : 2364-77.
- Dumas G, Soussignan R, Hugueville L, et al. Revisiting mu suppression in autism spectrum disorder. *Brain Res* 2014 ; 1585 : 108-19.
- Hirano Y, Uhlhaas PJ. Current findings and perspectives on aberrant neural oscillations in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2021 ; 75 : 358-68.
- Peer M, Prüss H, Ben-Dayan I, et al. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study. *Lancet Psychiatry* 2017 ; 4 : 768-74.
- Canitano R, Pallagrosi M. Autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders: excitation/inhibition imbalance and developmental trajectories. *Front Psychiatry* 2017 ; 8 : 69.
- Fetit R, Hillary RF, Price DJ, et al. The neuropathology of autism: a systematic review of post-mortem studies of autism and related disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2021 ; 129 : 35-62.
- Lányi O, Koleszár B, Schulze Wenning A, et al. Excitation/inhibition imbalance in schizophrenia: a meta-analysis of inhibitory and excitatory TMS-EMG paradigms. *Schizophr Heidelberg Ger* 2024 ; 10 : 56.
- Selten M, Bokhoven H van, Nadif Kasri N. Inhibitory control of the excitatory/inhibitory balance in psychiatric disorders. *Frontiers* 2018 ; 7 : 23.
- Ahmad J, Ellis C, Leech R, et al. From mechanisms to markers: novel noninvasive EEG proxy markers of the neural excitation and inhibition system in humans. *Transl Psychiatry* 2022 ; 12 : 467.
- Britz J, Van De Ville D, Michel CM. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *NeuroImage* 2010 ; 52 : 1162-70.
- The dominance of global phase dynamics in human cortex, from delta to gamma. *eLife* 2024 ; 13 : RP100674. <https://doi.org/10.7554/eLife.100674.1>
- Fakche C, Dugué L. Perceptual cycles travel across retinotopic space. *J Cogn Neurosci* 2024 ; 36 : 200-16.
- Alexander DM, Hermens DF, Keage HAD, et al. Event-related wave activity in the EEG provides new marker of ADHD. *Clin Neurophysiol* 2008 ; 119 : 163-79.
- Alexander DM, Flynn GJ, Wong W, et al. Spatio-temporal EEG waves in first episode schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2009 ; 120 : 1667-82.
- Sihn D, Kim SP. Disruption of alpha oscillation propagation in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2024 ; 162 : 262-70.
- Schwartz S, Shinn-Cunningham B, Tager-Flusberg H. Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2018 ; 87 : 106-17.
- Mathalon DH, Roach BJ, Ferri JM, et al. Deficient auditory predictive coding during vocalization in the psychosis risk syndrome and in early illness schizophrenia: the final expanded sample. *Psychol Med* 2019 ; 49 : 1897-904.
- Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, et al. Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport* 2006 ; 17 : 1687-90.
- Just MA, Keller TA, Malave VL, et al. Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *Neurosci Biobehav Rev* 2012 ; 36 : 1292-313.
- Dong D, Wang Y, Chang X, et al. Dysfunction of large-scale brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Schizophr Bull* 2018 ; 44 : 168-81.
- Li S, Hu N, Zhang W, et al. Dysconnectivity of multiple brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Front Psychiatry* 2019 ; 10 : 482.
- Skatun KC, Kaufmann T, Doan NT, et al. Consistent functional connectivity alterations in schizophrenia spectrum disorder: a multisite study. *Schizophr Bull* 2017 ; 43 : 914-24.
- Pernet C, Garrido MI, Gramfort A, et al. Issues and recommendations from the OHBM COBIDAS MEEG committee for reproducible EEG and MEG research. *Nat Neurosci* 2020 ; 23 : 1473-83.
- Delorme A. EEG is better left alone. *Sci Rep* 2023 ; 13 : 2372.
- Botvinik-Nezer R, Holzmeister F, Camerer CF, et al. Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams. *Nature* 2020 ; 26 : 84-8.
- Marquand AF, Rezek I, Buitelaar J, et al. Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative models: beyond case-control studies. *Biol Psychiatry* 2016 ; 80 : 552-61.
- Ebadi A, Allouch S, Mheich A, et al. Beyond homogeneity: charting the landscape of heterogeneity in psychiatric electroencephalography. *BioRxiv* 2024 ; 2024.03.04.583393.
- Yassine S, Gschwandtner U, Auffret M, et al. Identification of Parkinson's disease subtypes from resting-state electroencephalography. *Mov Disord* 2023 ; 38 : 1451-60.
- Louisset R, Gori P, Dufumier B, et al. UCSL : a machine learning expectation-maximization framework for unsupervised clustering driven by supervised learning. *Neuroimage* 2021 ; 296 : 120665.
- Zhang M, Force RB, Walker C, et al. Alpha transcranial alternating current stimulation reduces depressive symptoms in people with schizophrenia and auditory hallucinations: a double-blind, randomized pilot clinical trial. *Schizophr Heidelberg Ger* 2022 ; 8 : 114.
- Parellada M, Andreu-Bernabeu Á, Burdeus M, et al. In Search of biomarkers to guide interventions in autism spectrum disorder: a systematic review. *Am J Psychiatry* 2023 ; 180 : 23-40.
- Mekikawy L. Efficacy of neurofeedback as a treatment modality for children in the autistic spectrum. *Bull Natl Res Cent* 2021 ; 45 : 45.

TIRÉS À PART

A. Iftimovici



Tarifs d'abonnement m/s - 2025

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org

