





Mémoire de Master Recherche : Neuropsychologie et Neurosciences Cliniques

Année universitaire 2015 - 2016

Institut de psychologie - Université Lyon 2 Lumière

ETUDE EXPLORATOIRE DE LA CATATONIE PERIODIQUE EN IRM MULTIPARAMETRIQUE

Mathilde Roser sous la direction du Docteur Jack Foucher

Équipe d'accueil : Laboratoire ICube - UMR CNRS 7357 - équipe IMIS Institut de Physique Biologique - Hôpital Civil 4, rue Kirschleger 67085 STRASBOURG

Table des matières

Introd Mótho	luction	1 8
1	Donulation	0
1. <u>1</u>	1 1 Recrutement de nos deux populations et critères d'inclusion	0 م
	1.2 Recueil de matériel clinique	0 Q
2	Protocole d'imagerie	9 Q
2.	Calcul des cartes paramétriques	5
<u> </u>	Traitement des images	13
5	Analyses statistiques	14
0. <u>1</u>	5 1 Analyse statistique voxel à voxel (SPM)	14
	5.2 Analyse en régions d'intérêt (ROI)	15
Résul	tats	.17
1. Des	scription de nos populations	17
2. Ana	alvse voxel à voxel (SPM)	19
2.1.	Analyse sur régions définies a priori ($p_{nc} \le 0.01$ et k à k ≥ 63 voxels)	19
2.1.1.	Carte de susceptibilité (Xm).	19
2.1.2.	Carte de fraction de proton liée aux macromolécules (MPF)	19
2.2.	Analyse exploratoire « cerveau entier » ($p_{n,c} \le 0.001$ et k à k ≥ 120 voxels)	19
2.2.1.	Carte de susceptibilité (Xm)	19
2.2.2.	Carte de fraction de proton liée aux macromolécules (MPF)	.21
3. <u>Ana</u>	alyse des régions d'intérêt (ROI)	.24
3.1	Cortex cingulaire antérieur	.24
3.1.1	Substance grise	24
3.1.2.	Substance blanche	.27
3.2.	Cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire (BA 6 et BA 8)	.28
3.2.2.	Substance grise	.28
3.2.3.	Substance blanche	.28
3.3.	Sillon temporal supérieur (STS)	.28
3.3.2.	Substance grise	28
3.3.3.	Substance blanche	.29
Discu	ssion	30
1. <u>Au</u>	gmentation de Xm dans le cortex cingulaire antérieur	30
2. <u>Ré</u>	duction de MPF dans la substance grise du sillon temporal supérieur gauche	34
3. <u>Lim</u>	<u>nites de ce travail</u>	36
4. <u>Syr</u>	nthèse et mise en perspective	37
Biblio	graphie	39
Annex	xe : Proposition de critères pour la catatonie périodique (recherche)	44

Abréviations utilisées

ADC : coefficient apparent de diffusion **BA** : aire de Brodmann BFCRS : Bush and Francis Catatonia Rating Scale **CDSS** : Calgary Depression Scale for Schizophrenia **CTR** : groupe de sujets contrôles ddl : degrés de liberté **DTI** : Diffusion Tensor Imaging EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement **FA** : fraction d'anisotropie FOV : champ de vue **GRAPPA**: Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions **IRM** : imagerie par résonance magnétique **KP** : groupe de patients atteints de catatonie périodique MGRE : Multi Gradient Echo MPF : fraction de protons liés aux macromolécules **MP-RAGE** : Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo n. c. : non corrigé pour tests multiples **PANSS :** Positive and Negative Syndrom Scale **pSB** : probabilité pour voxel de contenir de la substance blanche **pSG** : probabilité pour voxel de contenir de la substance grise pSSFP : partially spoiled Steady State Free Precession SMA : aire motrice supplémentaire SB : substance blanche SG : substance grise **aMCC** : cortex cingulaire moyen antérieur MCC : cortex cingulaire moyen **rCMA** : aire motrice cingulaire rostrale **ROI** : région d'intérêt R1 : relaxivité longitudinale R2 : relaxivité transversale R2* : relaxivité transversale apparente **SPGR** : spoiled 3D GRE (Gradient Echo) TR : temps de répétition TE : temps d'écho **VBM** : Voxel Based Morphometry VFA : variable flip angle Xm : susceptibilité magnétique

Résumé

Introduction :

La catatonie périodique est un phénotype de psychose décrit par Karl Leonhard dont l'expression clinique s'étale entre des manifestations bipolaires et schizophréniques. La spécificité de ce phénotype clinique homogène est une atteinte caractéristique de la psychomotricité. Cette étude vise à mettre en évidence d'éventuels biomarqueurs de ce phénotype en IRM paramétrique quantitative qui permet l'étude *in* vivo de différentes propriétés physiques des tissus de la même façon que les colorations histologiques révèlent leurs propriété chimiques. Les paramètres étudiés évaluent indépendamment la richesse en macromolécules et la quantité de fer.

Matériel et méthode :

14 patients atteints de catatonie périodique stabilisée (âge : 42 ± 14) et 26 sujets sains (âge : 38 ± 10) ont été inclus dans cette étude. Au cours d'une session d'IRM ont été étudiées : la susceptibilité magnétique (X_m), la relaxivité longitudinale (R1 = 1/T1) et transversale (R2 = 1/T2 et R2^{*} = $1/T2^*$), la fraction de protons liés à des macomolécules (MPF), et la diffusion de l'eau avec la fraction d'anisotropie (FA) et le coefficient moyen de diffusion (ADC). Toutes les images ont été normalisées par rapport à la l'image 3D en pondération T1 de haute résolution de chaque sujet, cette dernière permettant de segmenter les tissus en probabilité de substance grise (pGM) et blanche (pWM). A partir des résultats de l'analyse statistique SPM des cartes de X_m et de MPF comparant les deux groupes corrigée pour l'âge, nous avons choisi des régions d'intérêt (ROI) pour lesquelles une différence significative (p_{nc}<0,001) était observée. Les ROI ont été définies dans nos régions d'intérêt a priori au seuil de p_{nc}<0,01. Pour s'assurer de comparer la substance blanche ou grise de chaque sujet, la segmentation de chaque sujet a servi à n'extraire que les valeurs des différents paramètres dans ses ROI-SB ou -SG. Les valeurs des différents paramètres ont été comparées entre les deux groupes, après correction pour l'âge. Des tests de corrélation avec les échelles symptomatiques, la dose de traitement, le nombre d'épisodes et la durée d'évolution de la pathologie, ont été réalisées dans ses ROI-SB ou –SG pour les paramètres différant significativement chez les patients.

Résultats et interprétation

Au niveau de la SG de l'aire motrice cingulaire rostrale, on retrouve une susceptibilité magnétique (X_m) augmentée (p < 10^{-4} des deux côtés). Cela traduit une plus forte concentration de fer chez les patients. Dans cette région, la valeur de X_m est corrélée avec la symptomatologie catatonique et la PANSS (p<0.05) sans être corrélée à la symptomatologie dépressive, au traitement antipsychotique ou à la durée d'évolution de la pathologie.

Au niveau de la SG du sillon temporal supérieur gauche la valeur du MPF était diminuée chez les patients. Ceci s'accompagnait d'une diminution concomitante de R1, R2 et d'une augmentation d'ADC (p<0.05 après correction pour tests multiples). Il n'y avait aucune corrélation avec l'ensemble des facteurs : échelles symptomatiques, paramètres d'évolutivité de la maladie ou traitement.

Conclusion

Les altérations bilatérales de l'aire motrice cingulaire rostrale, corrélées statistiquement avec les échelles symptomatologiques sont de bons candidats pour expliquer la physiopathologie de la catatonie périodique., Il existe en effet une bonne concordance entre les symptômes spécifiques de ce phénotype et les symptômes rapportés en cas d'atteinte de cette région. Les anomalies de la substance grise du sillon temporal supérieur gauche sont concordantes avec certaines données de la littérature mais ne pourraient expliquer qu'une partie de la symptomatologie de nos patients. Ces premiers résultats restent à confirmer sur une échantillon plus large.

Introduction

Le concept médical de maladie regroupe les patients non sur la base de leurs symptômes, mais celle de leur étiologie (cause) ou leur physiopathologie. La psychiatrie peine à s'inscrire dans ce schéma car dans le but de fiabiliser ses diagnostics, elle a privilégié la reproductibilité avec la CIM et le DSM. L'obligation d'utiliser ces catégories pour publication pendant plus de 30 ans a limité la recherche étio-physiopatogénique à ces catégories sans pouvoir en proposer de plus fines (D.J. Kupfer, 2002; J.R.Foucher et coll. 2010). La situation a changé avec la mise en route du DSM5 au début des années 2000. Malheureusement, le bouillonnement qui a suivi n'a pas grandement modifié les lignes du manuel qui sera proposé en 2013. Le directeur du NIMH a alors réagi en refusant de poursuivre le financement de recherches étio-physiopathogénique des catégories définies par ce manuel. La critique la plus importante que l'on puisse faire à ces catégories diagnostiques et particulièrement dans le cas des psychoses, c'est qu'elles ne remplissent pas un critère élémentaire d'un phénotype utilisable recherche pour la étiophysiophatogénique : sa reproductibilité vie entière. Aussi nous nous sommes tournés vers une classification des psychoses endogènes que la CIM et le DSM avaient écartée : la classification de Wernicke-Kleist-Leonhard (K. Leonhard, 2003; K. Leonhard 2014; J.R. Foucher, 2009). Finalisée en 1968, elle propose des phénotypes diachroniques, c.à.d. valables pour la vie entière, dont seules certaines formes sont héritables, une héritabilité qui est cette fois-ci homotypique, c.à.d. que les apparentés présentent le même phénotype, à l'inverse de ce qui a été observé pour les tableaux cliniques décrits par la CIM et le DSM (Foucher, 2009). Nous avons donc cherché à mettre en évidence d'éventuelles anomalies anatomiques

dans l'une de ces formes : la catatonie périodique en utilisant une technique préfigurant ce que pourrait être une histologie *in vivo* : l'IRM multiparamétrique.

La catatonie périodique

Précisons d'emblée que le vocable de "catatonie périodique" est polysémique¹. Nous ne l'utiliserons ici que pour qualifier le phénotype décrit par Karl Leonhard (1904-1988). Il répond aux exigences fixées par construction pour la définition d'un phénotype clinique : il est reproductible en intercotateur avec un kappa de 0.9 (B. Pfühlmann et coll. 1997 ; Leonhard, 1999 p. XII), il est diachronique avec une reproductibilité à 30 ans dans près de 90% des cas (B. Pethő et coll., 2008), et partagé par les membres d'une même famille.

Cette forme de psychose est caractérisée par une atteinte de la psychomotricité, c.à.d. l'ensemble des processus mentaux qui vont de la prise de décision à la programmation, à l'initiation et à la réalisation de l'action. Dans la suite de Condillac, Carl Wernicke et ses successeurs distinguaient en effet les atteintes de la psychomotricité de celles de la pensée ou de l'affect. Dans le cas de la catatonie périodique, cette atteinte n'est pas que quantitative (hyperkinésie ou hypokinésie) mais également qualitative (B. Pfühlmann et G. Stöber, 2001). L'évolution de la catatonie périodique est de type rémittente progressive dans plus de 90% des cas, autrement dit se caractérise par la survenue d'épisodes aigus, laissant derrière eux des symptômes résiduels discrets au début, puis de plus en plus marqués avec la répétition des épisodes. La clinique des épisodes est généralement dominée par une

¹ Le psychiatre norvégien, Gjessing, s'est intéressé à ce qu'il a appelé « periodic catatonia » et qu'il définissait comme la survenue régulière d'accès d'excitation ou de stupeur catatonique d'une durée variable alternant avec des intervalles libres. Nous nous intéressons, non pas à cette entité décrite par Gjessing, mais à la catatonie périodique telle que l'a définie Karl Leonhard.

polarité hyperkinétique ou akinétique mais les éléments de l'un et l'autre pôles tendent à se mêler, on parle de mixité. Par exemple, si le patient présente une hyperkinésie générale, son visage peut rester anormalement figé ; et à l'inverse, s'il présente une hypokinésie globale, son visage peut présenter des pseudoexpressions grimaçantes. Dans le cas d'un épisode hyperkinétique l'excitation motrice, s'accompagne de mouvements itératifs et stéréotypés². Il existe aussi des parakinésies qui sont des mouvements distordus, saccadés et abrupts, sur un fond de raideur ayant souvent un caractère pseudo-expressif. Ainsi au niveau du visage, parakinésies peuvent prendre l'aspect de grimaces (grimacing). Ces ces parakinésies ont la caractéristique de prédominer au niveau de la partie supérieure du visage. Il y a une importante impulsivité pouvant prendre une tournure hétéroagressive. Enfin il existe tout un cortège de symptômes aspécifiques dont des modifications de l'humeur et des éléments psychotiques (hallucinations et délire) amenant parfois à évoquer le diagnostic de trouble bipolaire, de trouble schizoaffectifs ou de schizophrénie.

Les épisodes ayant une polarité akinétique s'accompagnent d'une diminution globale des mouvements pouvant aller jusqu'à une stupeur et un mutisme. On retrouve une raideur, l'adoption de postures bizarres, le maintien de postures imposées et une flexibilité cireuse lors de la mobilisation passive des membres (catalepsie). Le faciès est impassible, avec une fixité du regard, avec des expressions diminuées. On peut retrouver un négativisme. Là encore il existe tout un cortège de symptômes aspécifiques dont des modifications de l'humeur et des éléments psychotiques amenant parfois à évoquer le diagnostic de trouble dépressif,

² Les itérations sont des mouvements simples, répétés de la même façon, sans but ; et les stéréotypies en sont distinguées par leur composition plus complexe

schizo-affectifs ou de schizophrénie.

Le syndrome résiduel est caractérisé par une diminution globale des mouvements expressifs et réactifs parfois mêlés à des parakinésies. Mais le handicap vient principalement d'une perte du dynamisme, avec une réduction des initiatives et de la motivation, pouvant aller jusqu'à une apathie sévère. Les affects sont aussi émoussés plus dans leur expression cependant que dans le ressenti. Il n'y a en règle jamais de délire ni d'hallucinations résiduels.

La catatonie périodique est une pathologie qui débute en moyenne vers 20-25 ans, et qui touche autant les hommes que les femmes. Elle se caractérise aussi par une forte héritabilité, puisqu'entre 20 à 40% des apparentés au premier degré sont atteints (Stöber, 2001). Il a été établi qu'elle ne s'accompagnait pas d'anomalie anatomique lors d'IRM traditionnelles (R. Serfling et coll. dans H. Beckmann et K. J. Neumärker, 1995), mais aucune étude n'a été entreprise ni en VBM, ni en imagerie multimodale.

L'IRM multiparamétrique

L'IRM paramétrique présente deux avantages : elle permet d'isoler la mesure d'un paramètre physique par rapport aux autres, et permet surtout de le quantifier en valeur absolue. Elle se différencie donc de l'IRM classique qui n'offre que des images pondérées en certains paramètres (exemple T1, T2 ou T2*), ce qui signifie qu'elles sont aussi influencées par d'autres facteurs, et que le signal recueilli n'est que relatif³. Parmi les facteurs entrainant le plus de perturbations, mentionnons les effets liés aux inhomogénéités du champ magnétique B0 et du champ radiofréquence B1. L'IRM quantitative multiparamétrique est considérée comme une approche prometteuse de l'étude des pathologies cérébrales en offrant potentiellement une plus grande sensibilité et une plus grande spécificité pour étudier certaines pathologies.

Combiner plusieurs paramètres physiques obtenus en IRM quantitative a pour but de pratiquer une « pseudohistologie » in vivo à partir des différentes propriétés physiques des tissus de la même façon que les colorations histologiques sont fondées sur leurs propriétés chimiques. Les paramètres étudiés évaluent de façon indépendante la richesse en macromolécules et la quantité de fer des tissus ainsi que leur micro-architecture ; il s'agit de la relaxivité longitudinale (R1 = 1/T1), de la relaxivité transversale (T2 = 1/T2), de la relaxivité transversale apparente (R2^{*} = 1/T2*), de la susceptibilité magnétique (Xm), de la fraction de protons liés à des macromolécules (MPF), du coefficient moyen de diffusion (ADC) et de la fraction d'anisotropie (FA). Ces paramètres mesurent des grandeurs physiques indépendantes les unes des autres, de sorte que les co-variations qui apparaitraient entre elles devraient être rapportées aux propriétés du tissu qui a été imagé. Une variation de la quantité de myéline par exemple retentira sur le MPF, le R1 ainsi que sur le R2... Si celle-ci s'accompagne de modifications micro-structurelles, ce seront les paramètres de diffusion qui seront impactés en même temps (Stikov et coll., 2011).

³ Ainsi nous préciserons « pondéré en » lorsque nous ferons référence à une image non quantitative.

Certains paramètres ne varient que du fait d'une seule propriété du tissu. C'est le cas de la fraction de protons liés aux macromolécules (MPF), un paramètre dérivé des techniques d'imagerie par transfert d'aimantation et qui ne varie qu'en fonction du nombre de protons appartenant aux macromolécules et plus particulièrement aux lipides, bien plus qu'aux protéines (T.A. Fralix et coll. 1991, W. Kucharczyk, 1994). Le MPF est donc fortement corrélé à la quantité de myéline, or celle-ci bien que massivement présente dans la substance blanche est aussi présente au niveau cortical, quoi que de façon très variable en fonction des aires. L'autre paramètre unidéterminé est la susceptibilité magnétique (Xm), c'est à dire la capacité intrinsèque d'un matériau qui n'a pas d'aimantation spontanée, à s'aimanter sous l'effet d'un champ magnétique extérieur. On parle de paramagnétisme lorsque l'aimantation se fait dans le même sens que le champ magnétique et de diamagnétisme dans le sens inverse. Dans les tissus cérébraux le facteur majeur de paramagnétisme est le fer complexé présent par exemple dans la transferrine ou l'hémosidérine, alors que l'élément diamagnétique majeur est la présence de phospholipides et donc de myéline (Y. O. Liu et coll., 2015). Les effets de susceptibilité magnétique de la myéline et du fer ont tendance à se contrebalancer, d'où l'intérêt de combiner cette mesure avec d'autres pour pouvoir en interpréter les résultats (A. Deistung et coll., 2013).

D'autres paramètres sont multi-déterminés et varient en fonction de plusieurs facteurs biophysiques. C'est le cas des paramètres de relaxométrie (R1, R2 et R2*). Ils varient en fonction du compartiment dans lequel se trouvent les spins (intra / extracellulaires), et de l'environnement moléculaire avec des sensibilités variables aux macromolécules et au fer (S. C. Deoni, 2010). Par exemple, R2 et R2* sont bien corrélés à la concentration en fer des tissus mais sont aussi utilisés pour évaluer la

quantité de myéline et augmentent lorsque celle-ci diminue (T. Q. Li et coll. 2014 ; J. Cohen-Adad 2014). Les paramètres de diffusion, sont électivement sensibles aux propriétés microstructurelles des tissus. Si dans un environnement libre, les molécules d'eau diffusent en suivant une marche aléatoire (mouvement brownien), la présence de membranes ou des fibres contraint leur diffusion. Le coefficient apparent de diffusion (ADC), rend compte de cette limitation par "encombrement", alors que la fraction d'anisotropie (FA) exprime la restriction de la diffusion de l'eau dans une direction préférentielle.

L'objectif de ce travail était d'effectuer une analyse intermédiaire d'une étude dont le recrutement se poursuit. Nous avions à faire face à une double contrainte : un petit effectif limitant d'autant la puissance de notre étude d'une part, alors que, d'autre part l'imagerie et encore plus l'imagerie multiparamétrique produisent une quantité de résultats qui nous expose au risque de faux positifs. Pour limiter l'un et l'autre, nous avons proposé d'analyser par SPM uniquement les paramètres unidéterminés qui n'avaient jamais été rapportés jusque-là dans les psychoses : la fraction de protons liées aux macromolécules (MPF) et la susceptibilité magnétique (Xm). De plus, la symptomatologie de la catatonie périodique nous avait amené à faire des hypothèses a priori sur des régions d'intérêt potentielles : les noyaux gris centraux, le cortex cingulaire antérieur et le cortex prémoteur. Nous avons opté pour une analyse sur ces régions, doublée d'une analyse exploratoire. Les clusters étaient alors utilisés comme des régions d'intérêt (ROI) permettant d'explorer les autres paramètres. Pour être retenue, une ROI devait remplir un certains nombres de critères garantissant l'absence de valeur aberrante ou de problèmes de recalage.

Méthodologie

1. Population

1.1. <u>Recrutement de nos deux populations et critères d'inclusion</u>

Les sujets du groupe contrôle (CTR) ont été recrutés par voie d'affichage et une annonce sur internet. Les critères d'inclusion étaient : un âge compris entre 18 et 68 ans, ne pas présenter de contre-indication à l'IRM et n'avoir aucun antécédent personnel neurologique connu ainsi qu'aucun antécédent personnel psychiatrique. Vingt-six sujets ont été inclus dans le groupe contrôle (CTR).

Les sujets du groupe catatonie périodique (KP) ont été recrutés par des psychiatres formés à la classification de Leonhard parmi les patients hospitalisés dans les services de psychiatrie du CHU de Strasbourg (temps complet et hôpital de jour), parmi les patients vus en consultation (policlinique, urgence) ou ceux évalués par le Centre Expert Schizophrénie de Strasbourg. Pour être inclus, ils devaient présenter une symptomatologie clinique et une évolution compatible avec une catatonie périodique en nous inspirant d'une critériologie (cf. annexe) dérivée de K. Leonhard (1991), W. Schreiber (dans H. Beckmann et K.J Neumärker,1995) et D. Sigmund (1998, 1999), être stabilisés depuis au moins un mois, être âgés de 18 à 68 ans, ne pas présenter de contre-indication à l'IRM et n'avoir aucun antécédent personnel neurologique connu. Quatorze sujets ont été inclus dans le groupe catatonie périodique (KP).

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes de Strasbourg. Les sujets ont tous signé un consentement et ont perçu une indemnité pour leur participation à l'étude. Aucun d'eux ne faisait l'objet d'une mesure de protection des biens et des personnes de type tutelle.

1.2. <u>Recueil de matériel clinique</u>

Pour tous les sujets, la latéralité était évaluée par l'inventaire d'Edimbourg (R. C. Oldfield, 1971) et le QI estimé avec la fNART (Mackinnon et coll. 2005).

Pour les sujets du groupe catatonie périodique (KP), étaient recueillis les traitements en cours (convertis en équivalent olanzapine selon Leucht et coll. 2015) ainsi que la durée d'évolution de la maladie et le nombre d'épisodes. Lors de la visite d'inclusion, la symptomatologie psychotique générale du dernier mois étaient évalués à l'aide de la PANSS (Kay et coll. 1987), la symptomatologie dépressive à l'aide de l'échelle de dépression pour la schizophrénie de Calgary (Addington et coll. 1993), les symptômes catatoniques à l'aide de la Bush and Francis Catatonia Rating Scale (Bush et coll. 1996).et leur retentissement avec l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (J. Endicott et coll. 1976),

2. <u>Protocole d'imagerie</u>

Tous les sujets ont participé à une session d'imagerie multiparamétrique d'environ une heure sur la même machine SIEMENS 3T VERIO (Siemens, Erlangen, Allemagne) avec une antenne réceptrice tête à 32 canaux. De façon à assurer une

acquisition selon le même plan de coupe pour l'ensemble des sujets, une séquence de repérage permettant un positionnement automatique et standardisé sur amers anatomiques a été utilisée (AAHScout).

Les images de haute résolution en pondération T1 étaient obtenues à partir d'une séquence 3D MP-RAGE (TR/TE/TI = 2400/2.41/1000 ms, angle de bascule α = 8°, accélération GRAPPA = 2, FOV = 224x224x157 mm, matrice = 320x320x224, soit une résolution de 0.7x0.7x0.7 mm). La durée d'acquisition était de 7 min 40 s.

Les images de diffusion provenaient d'une séquence de 2D RESOLVE DTI (5 segments, TR/TE1/TE2 = 9400/83/108 ms, α = 90°, bande passante = 1136 Hz/pixel, 20 directions de gradients et deux valeurs de b = 0 et 1500 s/mm², FOV = 220×220 mm, matrice = 110×110, 64 coupes de 2 mm, soit une résolution de 2x2x2 mm). Cette acquisition multisegmentée permet de limiter les distorsions liées au déphasage induit par les effets de susceptibilité magnétique (D. A. Porter et R. M. Heidemann). Le temps d'acquisition était de 20 min 14 s.

Pour calculer ensuite les cartes de R2 star et de susceptibilité, une séquence axiale 3D Multi Echo Gradient Echo (MGRE) a été utilisée (TR = 37 ms, 8 échos séparés de ΔTE = 3.7 ms en commençant à TE1 = 2.21 ms et finissant à TE8 = 28.11 ms, α = 20°, bande passante = 400 Hz/pixel, GRAPPA = 2, FOV = 256×168×128 mm, matrice = 256×168×128, soit une résolution de 1x1x1 mm). La durée d'acquisition était de 5 min 45 s.

Pour l'imagerie par transfert d'aimantation quantitative (qMTI), c'est une séquence sagittale 3D Gradient Echo (GRE) qui a été utilisée (TR/TE1/TE2 = 28/2.25/6.90 ms et angle de bascule $\alpha = 6^{\circ}$, GRAPPA = 2, FOV = 240x240x160 mm, matrice = 192x192x128, soit une résolution de 1.25x1.25x1.25 mm). Une image de

référence était acquise sans et une était obtenue suite à une impulsion de saturation (gaussien, durée = 12 ms, angle de bascule de 560°, $\Delta F = 6$ kHz). La mesure au deux temps d'écho TE1 et TE2 permettait de dériver une carte de B0 servant à la correction des cartes paramétriques (Bernstein dans A. B. Matt et coll. 2004). Le temps d'acquisition était de 8 min 40 s.

Afin d'établir une carte de R2, a été utilisée une séquence 3D pSSFP (partially spoiled Steady State Free Precession) (TR/TE = 7/3 ms, α = 60°, bande passante = 500 Hz/Pixel, FOV = 240x240x180 mm, taille de matrice = 192x192x144, soit une résolution de 1.25x1.25x1.25 mm) (O. Bieri et coll. 2011 ; P. L. De Sousa et coll. 2012). La durée d'acquisition était de 5 min 30 s.

Afin d'établir la carte de R1 selon la méthode de calcul à partir d'angles de bascule variables (VFA : variable flip angle) (Deoni et coll., 2003 ; H.L.M. Cheng et G. A. Wright, 2006), une séquence spoiled 3D GRE, ou SPGR a été utilisée (TR/TE = 20/2.25 ms et deux valeurs d'angle de bascule $\alpha = 4^{\circ}$ et 25°, GRAPPA = 2, FOV = 240x240x160 mm, matrice = 192x192x128, soit une résolution de 1.25x1.25x1.25 mm). Le temps d'acquisition était de 7 min 30 s.

Enfin, pour corriger les distorsions induites par une inhomogénéité du champ radiofréquence (B1), une carte de B1+ a été acquise par l'imagerie de l'angle de basculement réel (actual flip-angle imaging) en utilisant une séquence 3D en écho de gradient (FOV = 260x260x180 mm3, matrice = 48x48x36, $\alpha = 60^{\circ}$, TR2 = 5TR1, TR1 + TR2 = 111 ms, TE = 2.75 ms, largeur de bande = 240 Hz/pixel) (V. L. Yarnykh, 2007). La durée d'acquisition était de 3 min 13.

3. Calcul des cartes paramétriques

L'ensemble des traitements ont été effectués sous MATLAB 12 (The MathWorks, Inc., Sherborn, MA, USA) en utilisant la Toolbox de SPM 2012 pour les prétraitements spatiaux (Welcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)

Les valeurs du R2* étaient calculées en chaque voxel par un ajustement linéaire du logarithme des images de magnitude 3D MGRE obtenue pour chaque TE.

La valeur de Xm était dérivée des images de phase de la même séquence 3D MGRE à l'aide de suite logicielle STI version 2.2 (http://people.duke.edu/~cl160/). L'estimation de Xm a été faite selon la procédure suivante : déroulement de la phase à différents TE avec la méthode des laplaciens (W. Li et coll., 2014), estimation du champs interne à partir de la méthode de V-SHARP (W. Li et coll., 2014) et résolution du problème inverse (estimation de Xm à partir du champs interne) avec la méthode iLSQR (Li et coll., 2015)

La carte de MPF a été obtenue par la méthode sur point unique consistant à résoudre l'équation du transfert de magnétisation (Eq. [1], V. L. Yarnykh, 2012) voxel à voxel à partir de l'image de référence et de l'image pondérée en transfert de magnétisation corrigées pour les distorsions de B0 et de B1.

R1 (= 1/T1) a été estimée, voxel par voxel, en résolvant l'équation du du modèle d'angle de bascule variable (H.L.M. Cheng et G. A. Wright, 2006), en corrigeant pour l'inhomogénéité de B1.

R2 (= 1/T2) est dérivée des images acquises en pSSFP image data, selon la méthode décrite par (P.L. de Sousa et coll. 2012), en corrigeant pour les inhomogénéité de B1. Les cartes T2 étaient seuillées à 150 ms.

L'ADC et la FA étaient calculés à partir des images de diffusion après recalage rigide (A. L. Alexander et coll. 2008)

4. <u>Traitement des images</u>

Les images de pondération T1 haute résolution (MP-RAGE) et T2 de chaque sujet ont préalablement été visionnées afin d'exclure des anomalies anatomiques ou des hyperintensités de la substance blanche, i.e. ARWMC scale score = 0 (L.O. Wahlund et coll., 2001).

Une segmentation en substance grise (SG), substance blanche (SB) et liquide céphalorachidien a préalablement été effectuée sur les images MP-RAGE pour obtenir des cartes de probabilité : pSG, pSB.

Toutes les images paramétriques (Xm, R1, R2, MPF, R2*, FA et ADC) étaient considérées comme étant dans le même espace que la MP-RAGE. C'est donc sur cette dernière que les paramètres de normalisation spatiale ont été déterminés et appliqués aux différentes cartes paramétriques et les cartes segmentées. Toutes les images ont été écrites sans modulation par le Laplacien (à l'exception de pSG et pSB qui ont été modulées pour préserver une "quantité") et redécoupées à la taille des images de plus basse résolution, dans notre cas 2 mm, afin d'être comparables entre elles.

Enfin, toutes les images (Xm, R1, R2, MPF, R2*, FA, ADC, pSG et pSB) ont été lissées avec un filtre spatial gaussien (largeur à mi-hauteur de 6x6x6 mm).

5. <u>Analyses statistiques</u>

Le test visant à mettre en évidence une différence entre le groupe KP et le groupe CTR était dans tous les cas un T-test sur deux groupes de variance inégale (ou test t de Welch) prenant en compte l'effet de l'âge comme variable de non intérêt. En raison du grand nombre de voxels et de paramètres étudiés, alors que notre étude était de faible puissance, nous avons élaboré le plan d'analyse suivant pour minimiser les corrections pour test multiples.

5.1. <u>Analyse statistique voxel à voxel (SPM)</u>

La recherche de différences statistiques entre les 2 groupes à l'échelle du voxel (SPM) n'était réalisée que sur 2 cartes paramétriques : la susceptibilité magnétique X_m et la fraction de protons liés aux macromolécules (MPF). Le choix de ces deux paramètres a été motivé par le fait qu'ils étaient unidéterminés, et qu'ils n'avaient jamais été étudiés préalablement dans la littérature et donc prioritaires à rapporter.

Nous avons déterminé 2 seuils statistiques différents en fonction de la région d'analyse :

Une analyse sur régions déterminées à priori comme pouvant être affectées étant donnés les symptômes caractéristiques du phénotype et limité notre volume d'analyse au noyaux gris, au cortex cingulaire et au cortex prémoteur. Dans ce cas, nous avons utilisé un seuil de p_{n.c.} ≤ 0.01, et un seuil d'extension à k ≥ 63 voxels (soit 0.5 cm³) (n.c. = non corrigé pour tests multiples). Ces seuils relativement permissifs nous semblaient justifiés eu égard au faible du volume d'analyse a priori (150 cm³).

Une analyse plus exploratoire, cerveau entier (« whole brain » soit 1800 cm³ de volume d'intérêt) pour laquelle le seuil de p_{n.c.} ≤ 0.001 a été utilisé avec un seuil d'extension à k ≥ 120 voxels (soit ~ 1 cm³).

5.2. Analyse en régions d'intérêt (ROI)

Les clusters statistiquement significatifs ont servi à définir des régions d'intérêt (ROI) pour l'étude des autres paramètres. L'étude des différences pour les autres paramètres pourrait non seulement renforcer la suspicion sur la validité des ROI, mais surtout contraindre l'interprétation des différences observées en X_m et MPF.

Comme la technique de recalage ne permettait pas d'obtenir une parfaite superposition de la SG et de la SB entre les participants, il n'était pas impossible que nos différences soient simplement le fait d'un décalage entre les deux populations. En effet, le contraste SG/SB est un déterminant majeur de la variation des différents paramètres. Pour nous affranchir de ce biais possible, l'extraction des valeurs n'a pas été faite sur les cartes lissées, mais sur les cartes non lissées (normalisées spatialement), en appliquant de plus un masque pour ne retenir dans la ROI que de la SG ou que de la SB. On été utilisées pour cela les cartes segmentées (non lissées) de chaque sujet, seuillées à une probabilité de pSG et pSB \ge 0.9.

Pour que les résultats d'une ROI soient reconnus valides, deux conditions devaient être remplies :

 Il n'y avait pas de sujet qui ne présentait pas de voxel commun entre la ROI et la substance considérée (ROI-SG, ROI-SB).

 Le paramètre qui avait servi à la définition de la ROI devait rester significativement différent entre les groupes lors de l'analyse sur les valeurs de la ROI tissus spécifique extraites à partir des données non lissées.

Si ces deux conditions n'étaient pas remplies, il était considéré que la différence en SPM puisse être le résultat d'un recalage inégal entre les deux groupes.

Un T-test a été réalisé pour la valeur moyenne dans la ROI-SG ou -SG de chaque sujet pour chacun des 8 paramètres, après correction pour l'âge. Le seuil était fixé à α = 0.05 corrigé pour test multiple (méthode de Bonferroni qui correspond dans ce cas à un p ≤ 0.05 / √8 soit 0.017).

Tests post hoc

Dans le groupe KP, les valeurs moyennes des paramètres significativement différents des contrôles dans les ROI-SG ou -SB ont été corrélées à la dose équivalente d'olanzapine, au nombre d'épisodes, à la durée d'évolution de la pathologie, au score total de la PANSS ainsi qu'aux scores de ses sous-échelles positive et négative, au score de la Bush and Francis Catatonia Rating Scale, à l'échelle de dépression de Calgary et enfin à l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF). La significativité du coefficient de corrélation était établie par la table du r de Pearson (soit pour ddl = 12, et p \leq 0.05, r \geq 0.53).

Pour s'assurer que les différences ou que les corrélations n'étaient pas liées à la présence d'une valeur aberrante, les résultats ont été représentés graphiquement. Une valeur aberrante était définie comme un écart > 2.6 écart-types de la moyenne du groupe. Dans ce cas, l'analyse était refaite après exclusion du sujet.

Résultats

1. Description de nos populations

Les caractéristiques de nos deux groupes sont présentées dans le tableau n°1. Nous avons analysé 26 sujets contrôles (CTR) et 14 patients présentant un phénotype de catatonie périodique (KP). Les deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des variables suivantes : âge, sexe, latéralité, niveau d'études et QI (aucune différence significative).

Concernant notre population de patient, la pathologie évoluait depuis 17.3 ± 14 ans et le nombre d'épisode était de 3.7 ± 3 . Le score total de la PANSS était en moyenne de 63.9 ± 15 , soit une symptomatologie douteuse à légère. Le score à la sous-échelle positive était de 10.6 ± 4 , ce qui correspondrait à une symptomatologie positive douteuse, alors que le score à la sous-échelle négative était de 19 ± 6 , ce qui correspondrait à une intensité légère de symptômes négatifs. Le score à la CDSS était de 2.8 ± 4 , et 2 sujets (14%) dépassaient la valeur de 6 utilisée comme seuil pour un risque d'épisode dépressif majeur (spécificité 77%, sensibilité 92% - Addington et coll. 1993). Le score à la BFCRS était de 5.2 ± 3 , ce qui traduit la persistance de certains symptômes catatoniques (surtout pour les items 4, 5, 6, 9 et 11 de la BFCRS correspondant respectivement à la fixité du regard, au maintien de la posture, au *grimacing*, au maniérisme et à la rigidité). La dose moyenne de traitement en équivalent olanzapine était de 11.5 ± 8 mg, a noter que 2 sujets (14%)

l'EGF était de 50 \pm 16 c.à.d. "à des symptômes importants ou à un handicap important dans le fonctionnement social ou professionnel".

Selon le DSM 5, les patients inclus sous le phénotype diachronique de catatonie périodique s'étaient vu attribuer les diagnostics d'épisodes suivants : schizophrénie pour 7 d'entre eux (50%), trouble schizo-affectif pour 1 (7%), trouble schizophréniforme pour 1 (7%), trouble psychotique bref pour 2 (14%) et de trouble dépressif pour 3 d'entre eux (20%).

En terme de charge héréditaire, 5 patients (36%) présentaient au moins un apparenté au premier degré atteint de catatonie périodique.

	KP (n = 14)	CTR (n=26)
Age	42.1 ± 13.7	38.2 ± 9.6
Sexe-ratio	1	0,86
Niveau d'étude	13.6 ± 3	13.9 ± 2.7
QI (fNART)	108 ± 7	108 ± 7
Latéralité (QLME)	70 ± 66	83 ± 41
Durée d'évolution	17.3 ± 14 (2 - 41)	
Nbr épisodes	3.7 ± 3 (1 - 10)	
PANSS total	63.9 ± 15 (34 - 81)	
PANSS positif	10.6 ± 4 (7 - 19)	
PANSS négatif	19 ± 6 (10 - 29)	
CDSS (dépression)	3.5 ± 4 (0 - 15)	
BFCRS (catatonie)	5.2 ± 3 (0 - 10)	
Dose AP (OLZ eq)	11.5 ± 8 (0 - 31)	
EGF	50.6 ± 16 (28 - 79)	

Tableau n°1 : caractéristiques des groupes : moyenne \pm écart-type et entre parenthèse les valeurs minimales et maximales. L'âge et la durée d'évolution sont donnés en années, le niveau d'étude en nombre d'années académiques et la dose d'antipsychotique (AP) en mg d'équivalent d'olanzapine. PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia; BFCRS : Bush and Francis Catatonia Rating Scale, EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement.

2. Analyse voxel à voxel (SPM)

Certaines données étaient manquantes. Pour le groupe contrôle, 2 cartes de Xm, 2 cartes de MPF, 1 carte de R2 star, 1 carte de R2 et une carte de R1 n'étaient pas disponibles (à noter que pour un même sujet, il manquait les cartes Xm, MPF et R2 star). Dans le groupe catatonie périodique, seule la carte de R2 manquait pour un sujet.

2.1. <u>Analyse sur régions définies a priori ($p_{nc} \le 0.01$ et k à k ≥ 63 voxels)</u>

2.1.1. Carte de susceptibilité (Xm) (cf. figure n°1 et tableau n°2)

Le groupe KP présentait une augmentation bilatérale et symétrique de Xm au niveau du sillon cingulaire, à hauteur du point de jonction entre la région antérieure (BA 24) et moyenne du cortex cingulaire (BA 24'). Il n'y avait pas de réduction de Xm dans le groupe KP.



Figure n°1 : Augmentation de Xm chez les patients KP comparativement aux contrôles dans les régions définies a priori ($p \le 0.01$, $k \ge 63$).

Région	BA	z P _{nc}		k (cm ³)	Coordonnées MNI		
			- 11.0.		X	у	z
Cingulaire antérieure droite	BA 24	2.97	0.001	1.1	4	30	40
Cingulaire antérieure gauche	BA 24	3.16	8. 10 ⁻⁴	0.9	-12	18	34

Tableau n°2 : Clusters significativement différents pour Xm chez les patients dans les régions définies a priori ($p \le 0.01$, $k \ge 63$).

BA : aire de Brodmann. z et $p_{n.c.}$ sont donnés pour le voxel le plus significatif du cluster, dont les coordonnées sont rapportées dans l'espace MNI. k est le volume du cluster.

2.1.2. Carte de fraction de proton liée aux macromolécules (MPF) (cf. figure n°2 et tableau n°3)

Le groupe KP présentait une diminution significative de MPF au niveau des cortex prémoteurs et de l'aire motrice supplémentaire à droite et à gauche (BA 6 et BA 8). Pour faciliter la présentation des résultats, les clusters ont été regroupés à droite (n=2) et à gauche (n=3) pour définir les ROI « cortex prémoteur gauche » et « cortex prémoteur droit ». Il n'y avait pas d'augmentation de MPF chez les patients.



Figure n°2 : Diminution de MPF chez les patients KP comparativement aux contrôles dans les régions définies a priori ($p \le 0.01$, $k \ge 63$).

Région	BA	Ζ	P _{n.c.}	k (cm³)	Coordonnées MN		s MNI
					X	У	Z
Prémotrice/SMA droit	BA 6/8	4.9	6 10 ⁻⁷	7.0	42	16	50
	BA 6/8	3.88	6 10 ⁻⁵	2.8	22	4	66
Prémotrice/SMA gauche	BA 6/8	3.88	6 10 ⁻⁵	4.4	-42	30	38
-	BA 8	3.61	2 10 ⁻⁴	1.2	-22	44	42
	BA 8	3.88	6 10 ⁻⁵	2.0	-6	50	42

Tableau n°3 : Clusters pour lesquels les patients présentent une réduction du MFF dans les régions définies a priori ($p \le 0.01$, $k \ge 63$).

BA : aire de Brodmann. z et $p_{n.c.}$ sont donnés pour le voxel le plus significatif du cluster, dont les coordonnées sont rapportées dans l'espace du MNI. k est le volume du cluster.

2.2. Analyse exploratoire « cerveau entier » ($p_{n.c.} \le 0.001$ et k à k ≥ 120 voxels)

2.2.1. Carte de susceptibilité (Xm)

On ne retrouvait plus de différence significative entre les deux groupes.

2.2.2. Carte de fraction de proton liée aux macromolécules (MPF) (cf. figure n°3 et tableau n°4)

Le groupe KP présentait une diminution significative de MPF dans les régions prémotrices que nous avons déjà rapportées lors de l'analyse sur les régions a priori. Mais en plus on observait une réduction du MPF chez les patients au niveau de clusters bilatéraux, relativement symétriques, au niveau de la partie postérieure du sillon temporal supérieur. Il n'y avait pas d'augmentation de MPF chez les patients. La bande de voxel significatifs qui longe la partie la plus externe du lobe pariétal droit est liée à un artéfact de recalage et ne sera pas discutée plus avant.



Figure n°3 : Résultats de l'analyse « cerveau entier » testant une diminution de MPF chez les patients KP comparativement aux contrôles ($p \le 0.001$, $k \ge 120$).

Région	BA	z	P _{n.c.}	k (cm³)	Coordonnées MNI			
5					X	У	Z	
Prémotrice/SMA droite	BA 6/8	4.9	6 10 ⁻⁷	3.4	42	16	50	
Sillon temporal supérieur droit	BA 22	4.02	<10 ⁻⁴	1.464	40	-30	-2	
Sillon temporal supérieur gauche	BA 22	4.21	<10-4	0.968	-46	-22	-4	

Tableau n°4 : Clusters pour lesquels les patients présentent une réduction significative du MFF par rapport aux témoins en analyse « cerveau entier » ($p \le 0.001$, $k \ge 120$).

BA : aire de Brodmann. z et $p_{n.c.}$ sont donnés pour le voxel le plus significatif du cluster, les coordonnées sont rapportées dans l'espace du MNI. k correspond au volume du cluster.

3. Analyse des régions d'intérêt (ROI)

3.1. Cortex cingulaire antérieur

3.1.1. Substance grise

La différence de susceptibilité était présente dans la substance grise aussi bien à droite qu'à gauche. En l'absence de lissage, la différence en Xm entre patient témoins était encore plus marquée à droite ($p_{n.c.}=0.0001$) comme à gauche ($p_{n.c.}=0.0003$).

En revanche, les deux groupes ne différaient pour aucun des 7 autres paramètres aussi bien à droite qu'à gauche (cf. tableau n°5).

Si la valeur de Xm était corrélée au nombre d'épisodes à droite (p<0.05), cette corrélation ne dépassait pas le seuil de significativité à gauche (cf. figures 4a). Il n'y avait en revanche pas de corrélation avec la durée d'évolution de la pathologie.

Sur le plan des échelles symptomatiques, la valeur de Xm de la substance grise était fortement corrélée au score total de la PANSS à droite comme à gauche (p<0.01), et cela ne concernait que la sous-échelle négative (p<0.02 à droite, p<0.05 à gauche) et pas à sa sous-échelle positive (cf. figures 4b). De plus, la valeur de Xm de la substance grise était corrélée à l'échelle d'évaluation de la catatonie de Bush et Francis aussi bien à droite (p<0.01) qu'à gauche (p<0.02) (cf. figures 4c). Il n'y avait pas de corrélation avec l'échelle de dépression de Calgary.

La valeur de Xm n'était corrélée ni avec l'EGF, ni avec la dose d'antipsychotique que ce soit à droite comme à gauche.

a. SG doite	Group	be CTR	Grou	n	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Pn.c
R1	0.6737	0.0741	0.6568	0.0673	0.3023
R2	11.8082	1.4347	12.0135	1.5705	0.3640
ADC	0.7967	0.0754	0.7869	0.1117	0.3780
FA	0.1925	0.0305	0.1849	0.0260	0.2797
Xm	7.2783	9.3672	18.3553	5.3406	0.0001*
R2*	16.2756	1.0747	17.2646	1.8813	0.0805
MPF	6.8456	0.5894	7.4249	0.8528	0.0369
pSG	0.9628	0.0084	0.9638	0.0092	0.3729

b. SG	Grou	pe CTR	Grou	n	
gauche	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Pn.c
R1	0.6801	0.0585	0.6407	0.0726	0.0897
R2	13.0933	1.3511	12.0527	1.3920	0.0391
ADC	0.7329	0.0567	0.8054	0.1507	0.0909
FA	0.1985	0.0475	0.1691	0.0449	0.0640
Xm	5.6122	5.4367	15.9787	7.7263	0.0003*
R2*	16.7502	1.5053	16.5309	1.8722	0.3666
MPF	7.4026	0.8748	7.0871	1.1108	0.2578
pSG	0.9737	0.0081	0.9736	0.0072	0.3955

Tableau n°5 : **a.** Valeurs des différents paramètres pour la substance grise de la ROI cingulaire droite. **b.** Valeurs des différents paramètres pour la substance grise de la ROI cingulaire gauche. R1, R2 et R2* sont donnés en ms⁻¹, FA est une fraction, ADC est donné en μ m²/s, MPF est en % et pSG est une probabilité. Pour rappel, le seuil de significativité est de 0.017 après correction pour tests multiples.



Figure n°4. Corrélation de la valeur de Xm dans la substance grise du cortex cingulaire droit et gauche avec : **a.** le nombre d'épisodes, **b.** le score total de la PANSS, **c.** et le score de la BFCRS (catatonie).

3.1.2. Substance blanche

Du côté droit, 5 CTR et 2 KP ne présentaient aucun voxel ayant une probabilité supérieure à 0,9 de contenir de la substance blanche au niveau du cluster cingulaire.

Du côté gauche en revanche, on retrouve également une augmentation significative de X_m quoi que de moindre significativité par rapport à la substance grise ($p_{n.c} = 0.0023$). Dans ce cas encore, les autres paramètres sont non significativement différents (cf. tableau n°6).

Au niveau de la SB de la ROI cingulaire gauche, la valeur de X_m est uniquement corrélée avec le score total de la PANSS (p<0.02) et le score de sa sous-échelle négative (p<0.05).

	Group	e CTR	Grou	n	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Pn.c
R1	1.0336	0.0759	0.9666	0.1036	0.0463
R2	17.2705	1.1727	16.2297	1.3031	0.0263
ADC	0.6247	0.3023	0.6103	0.8956	0.328
FA	0.4069	0.0449	0.37312	0.0121	0.2328
Xm	5.5206	7.3915	14.472	7.8369	0.0023*
R2*	19.704	0.8972	19.4558	1.9698	0.3536
MPF	13.1257	0.6424	12.6566	1.3114	0.1774
pSG	0.9807	0.0065	0.9811	0.0093	0.3908

Tableau n°6 : Valeurs des différents paramètres pour la substance blanche de la ROI cingulaire gauche. R1, R2 et R2* sont donnés en ms⁻¹, FA est une fraction, ADC est donné en μ m²/s, MPF est en % et pSG est une probabilité. Pour rappel, le seuil de significativité est de 0.017 après correction pour tests multiples.

3.2. Cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire (BA 6 et BA 8)

3.2.1. Substance grise

Au sein de la substance grise, un sujet, dont la valeur de MPF différait de plus de 2.6 écarts-types de la moyenne, expliquait à lui seul la différence significative entre les deux groupes pour MPF. Celle-ci n'était en effet plus retrouvée lorsque l'analyse était reconduite après l'avoir exclu.

3.2.2. Substance blanche

Au sein de cette région, à gauche comme à droite, dès lors que l'étude était faite uniquement sur la SB, il n'y avait aucune différence statistiquement significative pour le MPF.

3.3. Sillon temporal supérieur (STS)

3.3.1. Substance grise

En l'absence de lissage, la différence de MPF ne restait significative dans la substance grise que du côté gauche, elle n'était plus significative à droite ($p_{n.c.}=0.001$). A gauche, cette différence s'accompagnait de la variation d'autres paramètres : les patients présentaient de plus une diminution de R1 ($p_{n.c.}=0.001$), de R2 ($p_{n.c.}=0.016$) et une diminution du coefficient apparent de diffusion ADC ($p_{n.c.}=0.013$) (cf. Tableau n°7). Aucune corrélation significative n'était retrouvée entre la valeur ces paramètres et les scores évaluant la symptomatologie clinique, la durée d'évolution de la pathologie, le nombre d'épisodes ou la dose de traitement.

	Groupe CTR		Grou	2	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Pn.c
R1	0.6696	0.0549	0.6118	0.0417	0.001*
R2	13.7486	1.6094	12.6209	1.0510	0.0167*
ADC	0.7213	0.0510	0. 7717	0.05760	0.013*
FA	0.2127	0.0487	0. 1509	0.0359	0.195
Xm	20.7654	9.7264	17.5006	6.3467	0.180
R2 star	18.5875	1.6173	17.7828	1.2037	0.086
MPF	7.6968	1.0117	6.7067	0.6573	0.001*
pSG	0.9765	0.0091	0.9726	0.0084	0.158

Tableau n°7 : Valeurs des différents paramètres pour la substance grise de la ROI sillon temporal supérieur gauche. R1, R2 et R2* sont donnés en ms⁻¹, FA est une fraction, ADC est donné en μ m²/s, MPF est en % et pSG est une probabilité. Pour rappel, le seuil de significativité est de 0.017 après correction pour tests multiples.

3.3.2. Substance blanche

A gauche, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la valeur moyenne de MPF lorsque l'analyse de la ROI ne prenait en compte que la substance blanche.

A droite, un sujet présentait une valeur aberrante en MPF (≥ 2.6 écarts-types de la moyenne), et l'analyse n'était plus significative lorsqu'on le retirait.

Discussion

Nous voulions rechercher d'éventuelles anomalies en imagerie multimodale dans la catatonie périodique. Pour circonvenir les problèmes liés à notre petit effectif et à une normalisation spatiale qui ne garantissait pas que la comparaison intergroupe se fasse sur le même type de tissus, notre plan d'analyse limitait notre étude SPM à la susceptibilité magnétique (X_m) et à la fraction de proton liée aux macromolécules (MPF). Les autres modalités étaient destinées à affiner l'interprétation des résultats.

Deux structures ont été mises en évidence avec une implication qui concernaient très majoritairement la substance grise : le cortex cingulaire antérieur en X_m et le sillon temporal gauche en MPF. Les autres structures révélées par l'étude SPM, soit ne comprenaient pas tous les sujets de l'étude, soit ne révélaient pas de différence du paramètre étudié, ce qui était suspect d'un artéfact de recalage, ou enfin, étaient liées à la présence d'une valeur aberrante.

Nous discuterons les anomalies de ces deux régions avant de proposer une mise en perspective de ces résultats.

1. <u>Augmentation de la susceptibilité magnétique Xm dans le cortex</u> cingulaire antérieur

Dans cette région à cheval sur le cortex antérieur (BA24) et la partie antérieure du cortex cingulaire moyen (BA24') et qui correspond à l'aire motrice cingulaire rostrale (rCMA), nous avons retrouvé une augmentation significative de la susceptibilité magnétique (X_m) de façon bilatérale ($p_{n.c.}$ <0.0003) dans la substance

grise, et dans une moindre mesure dans la substance blanche, mais uniquement du côté gauche ($p_{n.c.}$ <0.003). L'augmentation de la significativité de cette région lors de l'analyse en ROI spécifique d'un tissu est en faveur d'une bonne robustesse de ce résultat. Dans l'absolu, cette augmentation de X_m pourrait être le reflet d'une plus grande concentration en éléments paramagnétiques c.à.d. principalement en fer, ou d'une moindre présence d'éléments diamagnétiques c.à.d. en phospholipides membranaires principaux constituant de la myéline. L'hypothèse d'une réduction de myéline est peu supportée par les résultats. En effet, nous n'avons pas observé de réduction concomitante des paramètres pourtant électivement sensibles aux phospholipides de la myéline : MPF et R1 (A. Samsonov et coll. 2012 ; C. Stueber et coll. 2014 ; A. Lutti et coll. 2014). Ainsi, tout laisse à penser que l'augmentation de X_m dans cette région soit due à une plus grande concentration en fer.

Une augmentation de fer paramagnétique est rapportée dans 3 situations. La première est un simple un dépôt comme on l'observe dans certaines maladies neurodégénératives. Ce dépôt est extracellulaire par exsudation d'hémoglobine suite à une angiopathie comme dans la maladie d'Alzheimer ou intracellulaire comme dans la maladie de Parkinson (R.R. Crichton et coll. 2011). La deuxième situation est l'inflammation. En effet la microglie activée a des besoins énergétiques qui nécessitent de nombreuses protéines porteuses d'hème pour son métabolisme oxydatif voire des réserves sous forme de ferritine. C'est ce qui explique l'augmentation de susceptibilité magnétique dans les lésions de sclérose en plaques (C. Stuber, 2016). A noter que lorsque ces plaques sont corticales, on observe souvent un débordement dans la substance blanche identique à ce que nous avons observé du côté gauche. Notons que l'hypothèse d'une pathologie liée à un trouble dysimmunitaire est parfaitement compatible avec l'hérédité dominante à pénétrance

incomplète et avec l'évolution rémittente progressive de la catatonie périodique. La corrélation de l'augmentation de X_m avec le nombre d'épisode et non avec la durée d'évolution s'accorde avec cette hypothèse. Enfin la troisième possibilité est que les neurones et la glie des régions plus actives soient plus riches en fer paramagnétique pour les même raisons. On pourrait imaginer qu'une telle augmentation de métabolisme puisse être la conséquence de la disparation d'inter-neurones inhibiteurs. Cela n'est pas sans évoquer la perte des cellules en panier riches en parvalbumine dans le cortex cingulaire antérieur de certains patients schizophrènes, un tableau clinique fréquent dans la catatonie périodique (F. M. Benes et coll. 1992, P. Kalus et coll. 1997). Une façon de tester cette hypothèse serait de mesurer le débit sanguin cérébral de cette région ou d'étudier l'étendue de sa connectivité en IRM fonctionnelle.

Nous retrouvons dans cette région, de façon congruente entre la droite et la gauche, une corrélation significative entre la valeur de la susceptibilité magnétique X_m et la symptomatologie de nos patients évaluée par la PANSS (p<0.01) et la BFCRS (p<0.01) dans la substance grise, sans retrouver de corrélation avec la symptomatologie dépressive et la dose de traitement. Il y a donc lieu de penser que cette région puisse être directement impliquée dans l'expression clinique de la pathologie. Ceci est renforcé par l'étude de la littérature lors d'une excitation anormale ou d'une lésion de cette région. Ainsi, lors d'une crise d'épilepsie atteignant le cortex cingulaire moyen (MCC), sont observées des expressions émotionnelles stéréotypées, allant de mouvements bucco-faciaux à des rires stéréotypés et plus rarement des pleurs (S. Nadkarni et O. Devinsky dans Vogt, 2009, pp 633-649). Cette région pourrait donc sous-tendre les mouvements faciaux pseudoexpressifs, ou « grimacing » de nos patients. Leur prédominance au niveau de la partie

supérieure du visage dans la catatonie périodique est compatible avec la projection directe de la rCMA sur le noyau du nerf facial (VII) et plus précisément sur la partie du noyau du VII innervant les muscles supérieurs du visage, tel que cela a été montré chez le singe (R. J. Morecraft, 2001). Il a de plus été rapporté que les patients souffrant d'épilepsie cingulaire antérieure présentaient, pour la majorité d'entre eux, en dehors des crises, des accès brutaux d'agitation avec une agressivité et des crises clastiques, ce que l'on observe aussi chez nos patients qui peuvent soudainement présenter une hyperkinésie et une agressivité. La polarité akinétique de la catatonie périodique n'est pas sans rappeler le mustisme akinétique qui est décrit dans les accidents cérébraux vasculaires avec une atteinte bilatérale du cortex cingulaire antérieur (O. Devinski et coll. 1995). La pathologie dont le tableau clinique se rapproche le plus de celui des épisodes aigus la catatonie périodique est l'encéphalite limbique auto-immune, plus précisément à anti-récepteurs NMDA, où les patients peuvent présenter un négativisme, un maintien de la posture, un mutisme, des mouvements stéréotypés, une rigidité, une apathie, des accès d'agitation, et aussi des éléments hallucinatoires et délirants. Or il a été rapporté chez un cas unique un hypermétabolisme en PET au niveau cortex cingulaire antérieur dans cette patholologie (J. B. Chanson et coll. 2012). Enfin, la cinqulectomie antérieure pratiquée dans les années 1950 pour tenter de soigner des pathologies psychiatriques était connue pour entrainer une apathie et un aplatissement des affects (C. W. M. Whitty, 1955) qui est très similaire à l'état déficitaire résiduel de la catatonie périodique allant de la réduction du drive jusqu'à l'apathie sévère.

Les fonctions sous-tendues par l'aire cingulaire motrice ne sont pas encore précisément connues. Dans le contrôle moteur, elle semble surtout impliquée dans la

prise de décision basée sur la récompense, la détection de l'erreur et elle est activée avant la réalisation d'une tâche (B.A. Vogt 2016). Ainsi, il a été montré en EEG intracrânien avant chirurgie, que seuls les neurones de cette aire avaient une réponse augmentée à une moindre récompense monétaire pour la réalisation d'une même tâche, et que l'ablation de cette région entravait la sélection de l'action basée sur la récompense (Z.M. William et coll., 2004). Il serait intéressant de contraster des patients souffrants de catatonie périodique avec d'autres formes de psychoses en utilisant ce type de tâches.

2. <u>Réduction de la fraction de proton liée aux macromolécules (MPF) dans</u> <u>la substance grise du sillon temporal supérieur gauche</u>

Au niveau de la substance grise du sillon temporal supérieur gauche, nous avons observé une une diminution de MPF ($p_{n.c.}$ = 0.001) chez les patients souffrants de catatonie périodique. L'interprétation de ce paramètre est plus univoque puisqu'il correspond à la proportion de protons liés aux lipides Les protéines, bien qu'étant aussi des macromolécules, ne participent pas significativement à ce contraste (T.A. Fralix et coll. 1991, W. Kucharczyk, 1994). La richesse de la myéline en fraction lipidique explique que la substance blanche ait un MPF bien supérieur comme nous avons pu l'observer dans la ROI cingulaire avec un MPF moyen autour de 13 dans la SB alors qu'il est à 7 dans la SG sus-jacente (cf. tableau n°5 et 6). Les paramètres R1, et R2 bien que plus multidéterminés partagent cette même sensibilité à un environnement riche en fraction lipidique. Il était donc attendu d'observer de même une diminution chez nos patients ($p_{n.c.}$ = 0.001 et $p_{n.c.}$ = 0.016 respectivement). L'augmentation significative du coefficient apparent de diffusion ADC ($p_{n.c.}$ = 0.013)

est classiquement interprété comme une réduction des obstacles à la diffusion de l'eau dans le compartiment extracellulaire. Il nous parait peu vraissemblable que cela soit le fait d'un œdème vasogénique en dehors d'une phase aigüe de la pathologie, même si cela serait compatible avec une réduction du R2 (équivaut à l'augmentation du T2). Alternativement, la réduction en myéline pourrait s'accompagner d'une moindre compartimentation de l'espace extracellulaire et contribuer ainsi cette augmentation. La distinction entre ces deux hypothèses pourrait être tranchée par une mesure absolue de la densité de proton (équivalente à une augmentation de la quantité d'eau), mais la quantification de ce paramètre se heurte encore à des obstacles méthodologiques.

Aucune corrélation n'est retrouvée entre ces paramètres et la symptomatologie clinique, l'évolution de la pathologie ou la dose de traitement antipsychotique. Pourtant cette région n'est pas une inconnue dans le tableau clinique de schizophrénie. En effet, cette région a été rapportée à maintes reprises dans des études de Voxel Based Morphometry (VBM) comme corrélée aux hallucinations acoustico-verbales et parfois à leur sévérité. En rapport avec la latéralisation de nos résultats, une méta-analyse récente confirme qu'une diminution du volume de substance grise de cette région, et de façon nettement plus significative à gauche qu'à droite, est bien corrélée à la sévérité des hallucinations (G. Modinos et coll., 2013). Alors que ces études de trait indiquent une atrophie de cette région, les études de l'état hallucinatoire montrent en revanche que le sillon temporal externe est bien plus actif pendant les hallucinations (cf. méta-analyse R. Jardri et coll., 2011). Le fait que la stimulation magnétique transcrânienne permette de réduire l'intensité et la durée des hallucinations lorsqu'elle est appliquée sur cette région est un argument plus direct encore de leur implication dans la physiopathologie de ce

symptôme. La catatonie périodique ne se caractérisant pas par la persistance de phénomènes hallucinatoires florides dans l'intervalle "libre", ce résultat nous a donc surpris. Pour explorer plus en détail la signification de ces anomalies nous tenterons de les corréler avec la symptomatologie actuelle en utilisant l'item P3 de la PANSS (« activité hallucinatoire »); mais nous parait plus vraissemblable que cela soit corrélé à l'intensité hallucinatoire pendant les épisodes, une variable qui n'a pas été recueillie a priori. D'un autre côté, nos résultats ne peuvent être considérés comme totalement convergents avec la littérature puisque seuls des paramètres de myélinisation corticale étaient modifiés, pas la probabilité de SG comme c'est le cas dans les études en VBM en lien avec les hallucinations.

3. Limites de ce travail

La limite principale de notre travail est le faible échantillon de patients. Ce dernier nous a contraint à adopter un plan d'analyse peu sensible ayant probablement entrainé un nombre élevé de faux négatifs. Aussi nous nous attachons à augmenter nos effectifs. De plus, si nous avions décidé, pour ce travail de master, de nous cantonner à l'analyse statistique « cerveau entier » des cartes de Xm et de MPF, alors que les autres cartes paramétriques seraient pertinentes à analyser de façon exploratoire.

Nous avons été confrontés à un obstacle méthodologique lors de l'analyse voxel à voxel (SPM) : la nécessité de comparer les populations sur le même tissu, c.à.d. SG ou SB puisque les valeurs de leurs paramètres sont très différentes. Si pour de la SB profonde la méthode actuelle semble raisonnable, l'étude voxel à voxel de la SG

et tout particulièrement du cortex mériterait à l'avenir d'être réalisée sur cerveau gonflé ou sur "flat map".

4. Synthèse et mise en perspective

La contribution exacte du sillon temporal supérieur à la clinique de la catatonie périodique reste à préciser. Mais l'implication du cortex cingulaire est séduisante. Il y a en effet une bonne correspondance clinique entre les attentes organiques de cette région et les symptômes observés dans la catatonie périodique. De plus, la corrélation entre l'anomalie et la symptomatologie vient renforcer la confiance dans ce lien. Sous réserve que les anomalies de susceptibilité magnétique au niveau du cortex cingulaire persistent lorsque l'analyse sera répliquée sur l'effectif complet, celles-ci ne constitueront pas pour autant un biomarqueur de ce phénotype diachronique. Il reste en effet à démonter sa spécificité, c'est à dire l'absence d'anomalie équivalente dans un autre phénotype. L'étude dans laquelle s'inscrit ce travail cherche justement à différencier la catatonie périodique de la cataphasie, un phénotype dans lequel la pensée et le langage se désorganisent au fur et à mesure de la répétition des épisodes. L'observation d'une double dissociation, c.à.d. d'une anomalie spécifique au groupe de KP et une autre spécifique au groupe de cataphasique sera le premier pas vers des biomarqueurs potentiels. Il restera à en évaluer la sensibilité et la spécificité. Cependant, on peut d'ores et déjà craindre que la susceptibilité magnétique n'ait pas la sensibilité suffisante en raison de sa grande variance inter-sujets. Une des sources potentielle de cette variance est liée à l'orientation de la tête dans le champ B0 que des facteurs correctifs pourraient potentiellement compenser. Alternativement, les conséquences fonctionnelles en

IRMf BOLD et/ou ASL (arterial spin labeling) mériteraient d'être testées dans cette ROI pour voir dans quelle mesure elles ne seraient pas des biomarqueurs plus reproductibles.

Bibliographie

Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *The British journal of psychiatry*.

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 316-329.

Beckmann, H. and Neumärker, K. J. (1995) *Endogenous psychosis. Leonhard impact on modern psychiatry*. Ullstein-Mosby, Berlin

Benes, F. M., Vincent, S. L., Alsterberg, G., Bird, E. D., & SanGiovanni, J. P. (1992). Increased GABAA receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *The Journal of neuroscience*, *12*(3), 924-929.

Bernstein, M., King, K., Zhou, X. (2004). Common image reconstruction techniques -Phase difference reconstruction.In Matt, A. B., Kevin, F. K., & Zhou, X. H. (2004). *Handbook of MRI pulse sequences.* Elsevier Academic Press, Burlington, MA, USA, pp. 491–571

Bieri, O., Scheffler, K., Welsch, G. H., Trattnig, S., Mamisch, T. C., & Ganter, C. (2011). Quantitative mapping of T2 using partial spoiling. *Magnetic resonance in medicine*, *66*(2), 410-418.

Bush, G., Fink, M., Petrides, G., Dowling, F., & Francis, A. (1996). Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *93*(2), 129-136.

Chanson, J. B., Diaconu, M., Honnorat, J., Martin, T., De Seze, J., Namer, I. J., & Hirsch, E. (2012). PET follow-up in a case of anti-NMDAR encephalitis: arguments for cingulate limbic encephalitis. *Epileptic Disorders*, *14*(1), 90-93.

Cheng, H. L. M., & Wright, G. A. (2006). Rapid high-resolution T1 mapping by variable flip angles: Accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magnetic Resonance in Medicine*, *55*(3), 566-574.

Cohen-Adad, J. (2014). What can we learn from T 2* maps of the cortex?. *NeuroImage*, *93*, 189-200.

Crichton, R. R., Dexter, D. T., & Ward, R. J. (2011). Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases. *Journal of neural transmission*, *118*(3), 301-314.

Deistung, A., Schäfer, A., Schweser, F., Biedermann, U., Turner, R., & Reichenbach, J. R. (2013). Toward in vivo histology: A comparison of quantitative susceptibility mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R 2*-imaging at ultra-high magnetic field strength. *Neuroimage*, *65*, 299-314.

Deoni, S. C. (2010). Quantitative relaxometry of the brain. *Topics in magnetic resonance imaging: TMRI*, 21(2), 101.

Deoni, S. C., Rutt, B. K., & Peters, T. M. (2003). Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. *Magnetic Resonance in Medicine*, *49*(3), 515-526.

de Sousa, P. L., Vignaud, A., Caldas de Almeida Araújo, E., & Carlier, P. G. (2012). Factors controlling T2 mapping from partially spoiled SSFP sequence: Optimization for skeletal muscle characterization. *Magnetic resonance in medicine*, *67*(5), 1379-1390.

Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118*(1), 279-306.

Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L., & Cohen, J. (1976). The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of general psychiatry*, 33(6), 766.

Foucher, J. R. (2009). *35 psychoses: La classification des psychoses endogènes de Karl Leonhard: Synopsis et revue des travaux*. BoD-Books on Demand France.

Foucher, J. R., Bennouna-Greene. V. (2010) La CIM et le DSM ou l'impossible validation : Pourquoi le vers est dans le fruit ?*Ann Med Psychol* (Paris), 8:609–615

Fralix, T. A., Ceckler, T. L., Wolff, S. D., Simon, S. A., & Balaban, R. S. (1991). Lipid bilayer and water proton magnetization transfer: effect of cholesterol. *Magnetic resonance in medicine*, *18*(1), 214-223.

Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., & Thomas, P. (2011). Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*.

Kalus, P., Senitz, D., & Beckmann, H. (1997). Altered distribution of parvalbuminimmunoreactive local circuit neurons in the anterior cingulate cortex of schizophrenic patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *75*(1), 49-59.

Kay, S. R., Flszbein, A., & Opfer, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *13*(2), 261.

Kucharczyk, W., Macdonald, P. M., Stanisz, G. J., & Henkelman, R. (1994). Relaxivity and magnetization transfer of white matter lipids at MR imaging: importance of cerebrosides and pH. *Radiology*, *192*(2), 521-529.

Kupfer, D.J. (2002) Introduction in "A Research Agenda for DSM-V", APA, p. xviii-xix..

Leonhard, K., trad. par Foucher, J. R., Berna, F., Elowe J.(2014) *Diagnostics différentiels des psychoses endogènes des troubles de la personnalité et des névroses - Karl Leonhard (traduction)*, Publisher: Books on demand, Paris

Leonhard, K. (2003). *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. Georg Thieme Verlag.

Leonhard, K. (1999). *Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology*. Springer Science & Business Media.

Leonhard, K. (1991). Differenzierte Diagnostik der endogenen Psychosen, abnormen Persönlichkeitsstrukturen und neurotischen Entwicklungen. Verlag Gesundheit.

Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Furukawa, T., Cipriani, A., ... & Davis, J. M. (2015). Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method. *Schizophrenia bulletin*, *41*(6), 1397-1402.

Li, T. Q., Yao, B., van Gelderen, P., Merkle, H., Dodd, S., Talagala, L., ... & Duyn, J. (2009). Characterization of T2* heterogeneity in human brain white matter. *Magnetic resonance in medicine*, 62(6), 1652-1657.

Li, W., Wang, N., Yu, F., Han, H., Cao, W., Romero, R., ... & Liu, C. (2015). A method for estimating and removing streaking artifacts in quantitative susceptibility mapping. *Neuroimage*, *108*, 111-122.

Li, W., Avram, A. V., Wu, B., Xiao, X., & Liu, C. (2014). Integrated Laplacian-based phase unwrapping and background phase removal for quantitative susceptibility mapping. *NMR in Biomedicine*, *27*(2), 219-227.

Liu, C., Li, W., Tong, K. A., Yeom, K. W., & Kuzminski, S. (2015). Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *4*2(1), 23-41.

Lutti, A., Dick, F., Sereno, M. I., & Weiskopf, N. (2014). Using high-resolution quantitative mapping of R1 as an index of cortical myelination. *Neuroimage*, *93*, 176-188.

Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2004). [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *L'Encephale*, *31*(1 Pt 1), 31-43.

Modinos, G., Costafreda, S. G., van Tol, M. J., McGuire, P. K., Aleman, A., & Allen, P. (2013). Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, *49*(4), 1046-1055.

Morecraft, R. J., Louie, J. L., Herrick, J. L., & Stilwell-Morecraft, K. S. (2001). Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate. *Brain*, *124*(1), 176-208.

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.

Pethő, B., Tolna, J., Tusnády, G., Farkas, M., Vizkeleti, G., Vargha, A., & Czobor, P. (2008). The predictive validity of the Leonhardean classification of endogenous

psychoses. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 258(6), 324-334.

Pfuhlmann, B., Franzek, E., Stöber, G., Cetkovich-Bakmas, M., & Beckmann, H. (1997). On interrater reliability for Leonhard's classification of endogenous psychoses. *Psychopathology*, *30*(2), 100-105.

Pfuhlmann, B., & Stöber, G. (2001). The different conceptions of catatonia: historical overview and critical discussion. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *251*(1), I4-I7.

Porter, D. A., & Heidemann, R. M. (2009). High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. *Magnetic resonance in medicine*, *62*(2), 468-475.

Samsonov, A., Alexander, A. L., Mossahebi, P., Wu, Y. C., Duncan, I. D., & Field, A. S. (2012). Quantitative MR imaging of two-pool magnetization transfer model parameters in myelin mutant shaking pup. *Neuroimage*, *62*(3), 1390-1398.

Serfling, R., Lössner, A., & Schreier, J. (1995). *MRI Studies into Morphological Cerebral Deficit in Patients Diagnosed Schizophrenic according to Leonhard*.

Sigmund, D., & Mundt, C. (1999). The cycloid type and its differentiation from core schizophrenia: a phenomenological approach. *Comprehensive psychiatry*, *40*(1), 4-18.

Sigmund, D. (1998). [Phenomenology of cycloid axis syndromes and their delineation from a schizophrenic core group]. *Der Nervenarzt*, *69*(3), 228-237.

Stöber, G. (2001). Genetic predisposition and environmental causes in periodic and systematic catatonia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *251*(1), I21-I24.

Stüber, C., Pitt, D., & Wang, Y. (2016). Iron in Multiple Sclerosis and Its Noninvasive Imaging with Quantitative Susceptibility Mapping. *International journal of molecular sciences*, *17*(1), 100.

Stueber, C., Morawski, M., Schäfer, A., Labadie, C., Wähnert, M., Leuze, C., ... & Spemann, D. (2014). Myelin and iron concentration in the human brain: a quantitative study of MRI contrast. *Neuroimage*, *93*, 95-106.

Vogt, B. A. (2009). Regions and subregions of the cingulate cortex. *Cingulate neurobiology and disease*, 3-30.

Vogt, B. A. (2016). Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *74*, 28-46

Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjögren, M., ... & Pasquier, F. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, *32*(6), 1318-1322.

Whitty, C. W. M. (1955). Effects of anterior cingulectomy in man. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, *48*(6), 463.

Williams, Z. M., Bush, G., Rauch, S. L., Cosgrove, G. R., & Eskandar, E. N. (2004). Human anterior cingulate neurons and the integration of monetary reward with motor responses. *Nature neuroscience*, *7*(12), 1370-1375.

Yarnykh, V. L. (2012). Fast macromolecular proton fraction mapping from a single off-resonance magnetization transfer measurement. *Magnetic resonance in medicine*, *68*(1), 166-178.

Yarnykh, V. L. (2007). Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: a method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field. *Magnetic resonance in Medicine*, *57*(1), 192-200.

Annexe : Proposition de critères pour la catatonie périodique (recherche)

cf. http://www.cercle-d-excellence-psy.org/

Ces critères sont proposés et ne sont sans doute pas définitifs. Ils ne sont pas réellement opératoires (pas de définition stricte) et doivent encore être validés. Ils s'inspirent très largement de ceux mis en avant par l'équipe de Würzburg, de ceux de Sigmund (1998, 1999) et des DRC de Budapest-Nashville (Pethö 1988).

Mode d'emploi

Pour un diagnostic certain :

- 1. Critères évolutifs remplis
- 2. Critères clinique rempli pour l'un ou l'autre pôle ou les deux au sein du même épisode. Si le patient a connu plusieurs épisodes, il faut analyser au oins 1 autre épisode de polarité inverse, et s'assurer que la symptomatologie n'ait pas variée au cours des autres épisodes.
- 3. Aucun des critères d'exclusion de doit être observé

Les critères de rang A sont en simple retrait (critères nécessaires au diagnostic). Les critères de rang B, orientant vers ce diagnostic mais facultatif sont mis en double retrait. Dans divers, les éléments cliniques sont donnés pour rappeler que la présence de certains symptômes n'est pas incompatible avec le diagnostic. Mais ils ne sont d'aucune utilité pour ce dernier.

Critères évolutifs

- Épisode unique, évolution épisodique unipolaire ou bipolaire
- Récupération complète après un premier épisode
 - Puis progressivement incomplète avec persistance :
 - D'une apathie
 - D'une réduction de la motricité expressive
 - D'une raideur, une maladressse voir une distortion de la motricirté
 - De symptômes catatonique parfois discrets (fixité du regard, parakinésies, négativisme a minima...)
 - D'un défaut d'insight inconstant au début, au moins partiel avec l'évolution.

REM : Début non orientant : aigu (< 2 semaines), ou subaigu (1 à 3 mois) mais généralement pas progressif

Critères cliniques durant l'épisode

Pôle akinétique

- Akinésie (avec hyperkinésie)
- Expression impassible
- Postures bizarres allant jusqu'à la flexibilité cireuse
 - Stupeur
 - Fréquente humeur dépressive ou anxieuse

Pôle hyperkinétique

- Hyperkinésie (avec akinésie)
 - Excitation psychomotrice peu variée, stéréotypée.
 - Fréquente élation de l'humeur
 - o Actions ou propos impulsifs, souvent agressifs mais immotivés

Observés dans les 2 pôles

- Mixité stricte : segments ou membres akinétiques alors que d'autres sont hyperkinétiques.
- La présence intermittente de l'un des ces symptômes est suffisante (peuvent de ne durer qu'une heure au cours d'un épisode de plusieurs mois) :
 - 1. Négativisme véritable (càd avec ambitendance)
 - 2. Parakinésies
 - 3. Expressions grimaçantes (paramimies)
 - 4. Flexibilité cireuse
 - Moins caractéristiques mais orientant vers le diagnostic : Stéréotypies
 - 1. Itérations
 - 2. Persévérations
 - 3. Fixité du regard

Divers, compatibles avec le diagnostic dès lors qu'ils peuvent se déduire du trouble primitif (notion de complexe symptomatique)

- L'obscurcissement de la conscience allant jusqu'à la confusion peut s'observer de façon transitoire dans toutes les formes bipolaires (PMD, psychoses cycloïdes, schizophrénies non systématisées)
- Discours d'apparence décousue, impression de désorganisation.
- Hallucinations inconstantes
- Délires inconstants

Critères d'exclusion

D'une cause organique ou psychologique

- A l'exclusion d'un trouble secondaire à une prise ou un sevrage de toxique
- A l'exclusion d'un trouble secondaire à une affection organique
- A l'exclusion d'un trouble psychotique réactionnel

Clinique

- Trouble de la logique ou flou conceptuel
- Atteinte du langage au niveau syntaxique ou sémantique
- Délire paranoïaque organisé avec persécuteur désigné
- Délire passionnel stricte : érotomanie, jalousie
- Caractère monomorphe