



Mémoire de Master en Neurosciences Cognitives

Année universitaire 2016 - 2017

Faculté des Sciences de la Vie - Université de Strasbourg

Une double dissociation entre deux phénotypes de psychose : la catatonie périodique et la cataphasie

YiFan Zhang

sous la direction du **Docteur Jack Foucher**

Équipe d'accueil : Laboratoire ICube - UMR CNRS 7357 - équipe IMIS Institut
de Physique Biologique - Hôpital Civil [11] rue Kirschleger 67085
STRASBOURG

Candidate : YiFan Zhang

Spécialité de Master : Neurosciences cognitives **Laboratoire**

d'accueil : Laboratoire ICube

Responsable du stage : Docteur Jack Foucher ;

Titre du rapport : Une double dissociation entre deux phénotypes de psychose : la catatonie périodique et la cataphasie.

Mots clés : Schizophrénie ; Troubles schizo-affectifs ; rCBF; ASL ; BOLD; IRMf

Résumée : La question de la mise en évidence de maladies dans le spectre des troubles psychotiques reste plus que jamais une question d'actualité. Ainsi, avons-nous axé notre recherche sur deux phénotypes de psychoses stables dans le temps et homogènes à l'intérieur d'un même pedigree : la catatonie périodique (KP) et la cataphasie (C). Tous deux peuvent s'exprimer sous la forme d'épisodes schizophréniques, schizo-affectifs ou affectifs. Tous deux s'accompagnent d'une accumulation de symptômes caractéristiques dans l'intervalle inter-épisode : psychomoteurs (KP) ou désorganisation de la pensée et du langage (C). KP et C sont hérissables, sans hérédité croisée. Nous avons cherché une double dissociation entre KP et C, sur le débit sanguin cérébral (rCBF).

Vingt sujets présentant une KP, 9 sujets présentant une C et 28 sujets T ont été recrutés. Les patients répondaient aux diagnostics de schizophrénie ou de trouble schizo-affectifs. Tous ont passé deux IRM comprenant 2 séquences « arterial spin labelling » converties en rCBF. Pour chaque type d'image, une analyse a cherché les différences spécifiques au KP, au C et celles qui leurs seraient communes. Seules les différences observées dans les deux mesures de rCBF ont été retenues, au seuil de p non corrigé $< 6.25 \cdot 10^{-6}$, pour une extension de 0.8 cm^3 .

Les régions pour lesquelles les KP présentaient un excès de rCBF par rapport aux T et aux C concernaient les régions motrices et pré-motrices comprenant l'aire de Broca et la SMA. Les régions pour lesquelles les C présentaient un déficit de rCBF par rapport aux T et aux KP comprenaient les jonctions temporo-pariétales droite et gauche. Enfin le striatum gauche était la seule région présentant un excès rCBF commun aux KP et aux C par rapport aux T. Ces résultats montrent une double dissociation entre KP et C présentant bien plus de caractéristiques spécifiques que communes. La seule caractéristique commune : l'hyper-débit striatal peut être expliqué par la consommation de neuroleptiques chez les patients. De plus, on trouve une corrélation avec la clinique : aires motrices et pré-motrices pour le phénotype psychomoteur (KP) et jonction temporo-pariétale pour le phénotype désorganisé (C).

Liste des abréviations

AMS : Aire motrice supplémentaire

ASL : Arterial spin labeling

BFCRS : Bush and Francis Catatonia Rating Scale

BOLD : Dépendant du niveau d'oxygène sanguin (Blood Oxygen Level Dependent)

C : Cataphasie

CIM : Classification internationale des maladies

CTR : Contrôle

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

G : Gauche

GTS : Gyrus temporal supérieur

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JTP : Jonction temporo-parietal

KP : Catatonie périodique

MNI : Montréal Neurological Institute

rCBF : Regional cerebral blood flow

PANSS : Positive and Negative Syndrom Scale

QI : Quotient Intellectuel

ROI : Région d'intérêt

TePEO : Test Psychique Expérimental Opérationnalisée

WKL : Wernicke-Kleist-Leonhard

Table of contents

1	Introduction	1
1.1	Choix de la thématique	1
1.1.1	Paradigme de la médecine scientifique dans les psychoses endogènes	1
1.1.2	Phénotypes alternatifs : Catatonie périodique et cataphasie	2
1.1.3	La catatonie périodique	3
1.1.4	La cataphasie	3
1.2	Hypothèses et opérationnalisations	4
2	Matériels et méthodes	6
2.1	Participants	6
2.2	Acquisition des données	6
2.3	Tâches cognitives	9
2.4	Prétraitements des données	10
2.5	Analyses statistiques	10
2.5.1	Analyses de groupe pour le rCBF	10
2.6	Analyses de la connectivité fonctionnelle	11
2.6.1	Analyse en régions d'intérêt	11
2.6.2	Analyses individuelles	11
2.6.3	Analyses de groupe	11
3	Résultats	12
3.1	Caractéristiques des populations	12
3.2	Analyse voxel à voxel du rCBF entre les groupes	12
3.3	Analyse de la connectivité fonctionnelle	13
3.3.1	Analyse sur les régions d'intérêt	13
3.3.2	Jonction temporo-pariétal gauche	13
3.3.3	Jonction temporo-pariétal droite	13
3.3.4	Aire de Broca	13
4	Discussion	13
4.1	Anomalies de perfusion commune à la KP et la C	14
4.2	Anomalies de perfusion spécifiques à la KP	14
4.3	Anomalies de perfusion spécifiques à la C	16
5	Conclusions et perspectives	17
6	Références bibliographiques	18

1 Introduction

1.1 Choix de la thématique

1.1.1 Paradigme de la médecine scientifique dans les psychoses endogènes

Depuis le début des années 1980, il est quasiment impossible de publier hors des catégories diagnostiques proposées par la classification internationale des maladies (CIM) et le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM). L'idée unique était alors de fiabiliser les diagnostics symptomatiques et donc de ne maximiser que la reproductibilité inter-observateur. Le paradigme classique de la médecine scientifique n'est pourtant pas de regrouper les patients que sur une base symptomatique, mais sur une base étiologique ou physiopathologique. Ces entités définies par consensus, sans réel effort d'optimisation des autres critères visant à assurer le caractère « naturel » de ces regroupements, se sont révélées invalidables après 40 ans de recherche. C'est tout particulièrement le cas des psychoses endogènes, un terme sous lequel on regroupe l'ensemble du spectre qui s'étend des troubles affectifs aux troubles schizophréniques, à l'exclusion des formes secondaires à une affection médicale ou à une réaction névrotique. L'impossibilité d'essayer de nouveaux regroupements, l'impossibilité aussi d'injecter un peu de théorie dans ces classifications internationales qui se voulaient athéoriques sont autant d'explication à cet échec, reconnu depuis des années 2000 (Foucher and Bennouna Greene, 2010).

Comme suggéré par le concepteur du terme de schizophrénie, Eugène Bleuler, l'usage du singulier ne devrait pas convenir. Probablement 'La' schizophrénie définie dans les Manuels diagnostiques de classification psychiatrique désigne un nombre indéterminé de phénotypes qui peuvent s'exprimer aussi bien sous cette forme que sous la forme de trouble schizo-affectif, voir affectif pur dans quelques cas. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que le diagnostic soit instable dans le temps chez un même patient, pas plus qu'il n'est cohérent à l'intérieur des familles multiplexes. Il est devenu évident que les recherches basées sur ce grand fourre-tout ne permettent pas de réaliser de progrès dans la découverte de véritable maladie, c'est-à-dire d'entité morbide « naturelle », causées par le dérèglement d'un processus étio-physiopathologique. Même le coordinateur du DSM 5, David Kupfer avait mis l'accent sur ce point et insisté sur la nécessité de trouver des alternatives possibles. Aucun modèle alternatif n'a été proposé (Foucher, 2009).

L'alternative la plus en vogue est l'approche dimensionnelle prônée dans les critères pour la recherche du

DSM et par le NIMH (National institute of mental health) avec les RDoCs (Research Domain Criteria) (Aragona, 2014). L'espoir est qu'en collectant suffisamment de données, des analyses multivariées fassent émerger des regroupements statistiquement plus cohérents. Cette stratégie nous a semblé elle aussi vouée à l'échec. En effet, tous les instruments dédiés à l'évaluation symptomatique ne capturent que des symptômes largement partagés entre les patients : délire, hallucination, désorganisation du discours, symptômes négatifs et symptômes affectifs. Aucune échelle ne s'intéresse aux symptômes ou aux signes cliniques qui pourraient les différencier (Demazeux and Pidoux, 2015).

Aussi nous sommes nous tournés vers une classification ancienne mais dont le mode d'élaboration et les premiers éléments de validation étaient en faveur de phénotypes naturels : la classification de Wernicke-Kleist-Leonhard (WKL). Elle a été construite de façon empirique, c'est-à-dire uniquement guidé par les observations et deux principes majeurs : le principe longitudinal et le principe d'agrégation familiale. Le premier garanti que même si les symptômes sont variables, un patient ne répondra qu'à un seul phénotype, on parle de phénotype diachronique, et non plus à 3 ou 4 différents comme avec la CIM et le DSM. Le second suppose que dans les familles multiplexes, les apparentés présentent le même phénotype. Ces deux règles simples ont permis de proposer un découpage en 35 formes majeures (Foucher, 2009). La classification présente une reproductibilité identique si ce n'est supérieure aux classifications internationales en inter-examineur et en test-retest avec des intervalles allant jusqu'à 33 ans (Foucher, 2009).

1.1.2 Phénotypes alternatifs : Catatonie périodique et cataphasie

Nous avons décidé de nous focaliser sur deux des phénotypes décrits : la catatonie périodique et la cataphasie. Il s'agit de deux phénotypes diachroniques pouvant répondre aux diagnostics CIM / DSM de troubles bipolaire ou unipolaire, mais plus fréquemment encore, de trouble schizo-affectif ou de schizophrénie. Il s'agit de phénotypes bipolaires d'évolution rémittente-progressive. Cela signifie qu'ils évoluent par accès se manifestant soit par un excès soit par un déficit de fonction dans le domaine qui leur est propre, et qu'il y a l'accumulation de plus en plus de symptômes résiduels caractéristiques avec la répétition des épisodes. Ces deux phénotypes ont une prévalence estimée de 0.1 à 0.2% de la population (Jabs et al., 2006), ce qui en fait des pathologies suffisamment fréquentes pour permettre d'envisager de les étudier lors d'une recherche monocentrique.

La catatonie périodique et la cataphasie sont deux phénotypes fortement héritablement mais sans hérédité croisée, c'est-à-dire qu'un patient atteint d'une catatonie périodique n'a jamais de parent atteint de cataphasie et inversement. Leur hérédité est dominante, mais à pénétrance incomplète et on décrit dans les deux cas une forme atténuée chez des apparentés non-psychotiques. Ces derniers, et particulièrement s'ils sont transmetteurs obligatoires, présentant sous forme atténuée, les symptômes déficitaires spécifiques du phénotype sans avoir présenté de trouble thymique ou psychotique. Ils passent souvent pour un trouble de la personnalité. On suppose donc que comme pour les psychoses secondaires à une affection médicale, les manifestations psychotiques ne sont que le marqueur aspécifique d'un processus lésionnel en cours, laissant derrière lui une symptomatologie déficitaire qui elle serait spécifique.

1.1.3 La catatonie périodique (KP)

La catatonie périodique se caractérise par une atteinte de la psychomotricité c'est à dire des systèmes qui sont en charge de la programmation de l'action à sa réalisation. Les épisodes sont soit de type akinésique, soit de type hyperkinésique, soit mixte, et la répétition des épisodes laisse des symptômes résiduels marqués par une aboulie (incapable d'effectuer les mouvements), un apragmatisme (incapable d'initier les mouvements), des stéréotypies (gestes répétées) ou des parakinésies (mouvements myocloniques qui parasitent les mouvements réactifs ou expressifs). Les éléments psychotiques résiduels sont rares et principalement sous la forme d'idées délirantes quasi obsédantes, plus rarement sous la forme d'hallucinations. Les études retrouvent entre 20 et 41% d'apparentés du premier degré atteint (Jabs et al., 2006).

1.1.4 La cataphasie (C)

La cataphasie est un phénotype caractérisé par une désorganisation de la logique, du discours et du langage constituant le déficit résiduel allant en augmentant avec la répétition des épisodes. Ces derniers se caractérisent par une excitation de la pensée réalisant un tableau de schizophasie ou d'une inhibition pensée. Si logique et discours sont parfois altérés dans d'autres phénotypes, l'atteinte du langage est très caractéristique de la cataphasie. Cette altération du langage se manifeste aussi bien sur le plan syntaxique par un paragrammatisme (déformer les structures syntaxiques du phrase), que sur le plan sémantique avec l'utilisation de mots inappropriés jusqu'à la construction de mots nouveaux allant en s'aggravant avec la répétition des épisodes. En cas d'évolution sévère, on peut observer la persistance d'éléments psychotiques : hallucinations et idées

délirantes. La charge héréditaire est forte avec une atteinte de 19 à 26% d'apparentés atteints (Astrup, 1979; Jabs et al., 2006)

1.2 Hypothèses et opérationnalisations

Notre recherche était conçue comme un test de confrontation de modèles pour les troubles psychotiques : le modèle de trouble unique avec les diagnostics de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif proposé par le DSM-5 d'un côté, ou le modèle de WKL avec au moins ces deux phénotypes indépendants : KP et C. Pour cela, nous avons recruté des patients répondant au diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif du DSM-5 et au diagnostic soit de KP, soit de C selon WKL (Leonhard, 1999). Dans l'hypothèse d'un corrélât fonctionnel, nous avons utilisé un biomarqueur : le débit sanguin cérébral ou rCBF (regional cerebral blood flow) susceptible de mettre en évidence des modifications de fonctionnement sans nécessité d'une interaction avec une tâche comme pour l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Afin de garantir que ces modifications soient liées à la pathologie et indépendantes de l'état cognitif ou des spécificités méthodologiques, les participants sont passés à deux reprises en imagerie par résonance magnétique (IRM) - ASL (arterial spin labeling) avec des séquences différentes et en réalisant des tâches différentes. Seuls les résultats communément observés ont été retenus.

Nous avons envisagé quatre issues possibles:

- H0 : L'étude ne permet de mettre en évidence aucune modification de rCBF en lien avec l'appartenance à l'un ou l'autre groupe. Dans ce cas on conclurait à l'absence de supériorité de l'un des deux modèles au bémol d'une taille d'effet insuffisante induisant un manque de puissance.
- H1 : Seule la comparaison du groupe KP + C, c'est-à-dire des schizophrènes à un groupe de sujets contrôle (CTR) appariés mettait en évidence des modifications de rCBF compatibles avec l'expression symptomatique. On conclurait alors à la supériorité du phénotype de schizophrénie proposé par le DSM.
- H2 : Les groupes KP et C présentaient des anomalies de perfusion spécifiques à l'un comme à l'autre, c'est-à-dire que non seulement les KP étaient différent des CTR, mais que cette même anomalie les différenciait des C. Idem pour les C. Dans ce cas où ces anomalies étaient compatibles avec l'expression symptomatique, on conclurait à l'indépendance de ces deux phénotypes et à la supériorité du modèle WKL pour les KP et les C.

- H3 : Une combinaison de résultats H1 et H2 suggérant des anomalies communes, et d'autres spécifiques pouvant mener à une impossibilité de conclure quant à la supériorité de l'un ou l'autre modèle.

Les régions présentant des anomalies de perfusion devaient devenir des régions d'ensemencement pour une étude en connectivité fonctionnelle avec le même principe d'analyse. L'idée était de voir dans quels réseaux fonctionnels ces régions s'inséraient tout en apportant un argument supplémentaire pour l'une ou l'autre hypothèse si à nouveau le caractère spécifique était mis en évidence.

Quelques notions sur la connectivité fonctionnelle

Le fonctionnement cérébral est résultant d'une interaction permanente des réseaux constitués des aires cérébrales distribuées sur le plan spatial, mais interconnectées sur le plan fonctionnel. L'exécution d'une fonction comportementale ou cognitive dépend d'une intégration temporaire de multiples aires spécialisées. La connectivité fonctionnelle désigne « l'ensemble des corrélations temporelles entre des événements neurophysiologiques distants sur le plan spatial » et elle ainsi déduite par une analyse de similarité temporelle entre des fluctuations d'activités dans les différentes structures cérébrales. En pratique l'approche en ensemencement, en « seed region » est une technique couramment utilisée pour évaluer la connectivité fonctionnelle, qui consiste à corrélérer le décours temporel d'une région d'intérêt (ROI) sélectionnée à priori avec ceux des autres régions cérébrales afin d'explorer le réseau composé par ces régions (Cordes et al., 2000).

La technique princeps à l'étude de la connectivité fonctionnelle est l'imagerie fonctionnelle cérébrale par résonance magnétique (IRMf). Elle permet d'échantillonner l'intégralité du cerveau de manière très rapide (de l'ordre de 2s) et au cours du temps avec une bonne résolution spatiale (de l'ordre de 2mm) et une résolution temporelle raisonnable (environ 4s).

2 Matériels et méthodes

2.1 Participants

Pour mener cette recherche, 20 patients catatonique (KP) et 9 patients cataphasiques (C) ont été recrutés répondant aux doubles diagnostics de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif selon DSM-5 (American

Psychiatric Association, 2000) et de catatonie périodique ou de cataphasie selon la classification de WKL (Leonhard, 1999). Les patients étaient stabilisés cliniquement depuis au moins 1 mois au moment de l'inclusion. Vingt-huit sujets contrôles ont été inclus, appariés selon l'âge, le sexe, le niveau d'éducation. Les critères d'exclusion comprenaient la présence d'une contre-indication à IRM, des antécédents neurologiques, un abus de drogues et pour les témoins des antécédents psychiatriques personnels ou familiaux.

Tous les sujets ont été évalués la latéralité par l'inventaire d'Edimbourg (Oldfield, 1971) et le quotient intellectuel (QI) à l'aide de la fNART (National Adult Reading Test) (Mackinnon and Mulligan, 2005).

Tous les patients ont été évalués en terme de sévérité des symptômes à l'aide de différents tests dédiés à ceci. La symptomatologie psychotique au moyen de l'échelle des symptômes positifs et négatifs (Kay et al., 1987), Les symptômes cataphasiques au moyen du Test Psychique Expérimental Opérationnalisée (TePEO) (Olivier Mainberger. Validation du Test Psychique Expérimental Opérationnalisée pour le diagnostic de cataphasie). Les symptômes catatoniques au moyen de la Bush and Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) (Bush et al., 1996).

Tous les patients, sauf un, étaient traités par antipsychotiques dont les doses ont été converties en équivalent olanzapine (Leucht et al., 2015).

L'étude était approuvée par le Comité de Protection des Personnes de Strasbourg. Chaque participant a signé un consentement éclairé et recevait une indemnité pour sa participation à l'étude.

2.2 Acquisition des données

Les images ont été acquises sur l'IRM 3 Tesla SIEMENS VERIO équipée d'une antenne réceptrice tête à 32 canaux (Erlangen, Allemagne) de la Plate-forme d'Imagerie In Vivo de Strasbourg (iCube).

Deux séries d'images fonctionnelles de perfusion ont été acquises alors que sujets réalisaient des tâches cognitives.

La série ASL pure a été acquise en EPI ((Echo Planar Imaging) par une séquence ASL pulsée QUIPPS II en utilisant un TE court. Ainsi après l'acquisition d'une image de référence (M0), l'acquisition de volumes non marqués alternait avec l'acquisition de volumes marqués. Ces derniers étaient réalisés après l'application d'une pulse d'inversion calibré (TI1) sur une tranche de 10 cm sous le volume d'acquisition pour saturer les spins artériels et après leur avoir laissé le temps de circuler jusqu'au niveau du parenchyme cérébral (TI2). Les

paramètres étaient les suivants : TR = 3000 ms. TE = 9,7 ms. TI1 = 600 ms. TI2 = 1325 ms. Flip angle = 90°. Résolution = 4x4x4 mm; Taille de la matrice : 256 x 112 mm. Nombre des volumes : 101. Durée d'acquisition : 5 min 3 sec. Un recalage rigide était réalisé directement pendant l'acquisition pour compenser les mouvements lents. Enfin le signal ASL moyen, c'est à dire la différence entre image marquée et image non marquée était converti en valeur de rCBF selon la formule classique (Wong et al., 1998).

La série ASL-BOLD permet de mesurer simultanément les signaux BOLD et ASL. Il s'agit pour l'essentiel d'une séquence QUIPPS II dont le TE était allongé à 21 ms pour rendre la séquence sensible à l'effet BOLD. L'ensemble des paramètres était semblable, à l'exception du nombre de volumes : 405, soit une durée d'acquisition : 20 min 15 sec.

- **Bases physiologiques du signal BLOD**

La séquence BLOD en l'IRMf s'appuie sur la mesure du signal BLOD. Il utilise l'hémoglobine comme produit de contraste endogène du fait qu'elle change sa propriété magnétique qui est détectable dans l'IRMf selon sa fixation ou non de l'oxygène. Lors de l'activation cérébrale, il existe un couplage neurovasculaire permettant au système cérébral d'augmenter les apports métaboliques (oxygènes) via le flux sanguin vers la zone cérébrale activée en régulant localement les paramètres vasculaires tels que le débit sanguin cérébral régional (rCBF) et le volume sanguin cérébral (CBV). La conséquence immédiate est d'une augmentation en oxyhémoglobines dans les capillaires locaux et d'une diminution en désoxyhémoglobine dont des propriétés paramagnétiques (les électrons s'orientent dans l'axe du champ magnétique puissant et ainsi perturbent le champ magnétique local) induisent une diminution du signal IRM en pondération T2* (le T2* est induit par un déphasage plus rapide de spins liés à une inhomogénéité des champs magnétiques locaux), il en résulte qu'une augmentation du signal IRM en T2* dans les régions activées. C'est ce couplage neurovasculaire qui est le sous-jacent de l'effet BLOD. Ainsi le signal BLOD est une mesure relative et multifactorielle de l'activité cérébrale du fait qu'il est déterminé par l'interaction complexe entre le rCBF, le CBV et la consommation d'oxygène dont la contribution de chacun est inconnue. Il n'est donc pas possible de comparer ce signal d'une session à une autre et donc encore moins d'un groupe à un autre.

- **Bases physiologiques du signal ASL**

Contrairement à une mesure indirecte de la séquence BOLD, l'IRM en ASL donne accès à une quantification de l'activité cérébrale par le biais du rCBF. Grâce à cette mesure absolue, la comparaison de sessions différentes, de groupes a été rendue possible.

L'ASL est une séquence de perfusion en utilisant les protons artériels marqués magnétiquement comme produit de contraste endogène. Il s'agit d'une méthode différentielle où deux acquisitions sont effectuées : une acquisition avec marquage des protons artériels obtenue après le temps nécessaire de la transition des protons marqué par un pulse de RF sur un volume d'intérêt au niveau du cou vers le tissu cérébral dans lequel il y aura une diminution du signal IRM proportionnel au rCBF et puis une acquisition sans marquage. Le différentiel entre le volume marqué et non marqué permet de quantifier le rCBF et ainsi d'obtenir une image en perfusion.

Cependant l'ASL subit la limitation d'un faible rapport signal sur bruit. La variation du signal IRM entre volume marqué et non marqué est d'ordre de 1%, il est donc nécessaire de réaliser un très grand nombre d'acquisitions pour sommer et moyenniser le signal. Étant donnée que la variation du rCBF liée à une activation cérébrale est d'ordre de 5 à 30%, par conséquent le signal IRM en ASL varie de 0.05 à 0.3% lors de l'activité cérébrale.

2.3 Tâches cognitives

Pour la séquence ASL pure, les sujets n'avaient qu'à regarder passivement une vidéo durant laquelle s'enchaînaient des séquences d'accidents réels évités de justesse pour stimuler une réaction émotionnelle et fixer l'attention du sujet.

Pour la séquence ASL-BOLD, le paradigme était plus complexe et nécessitait des réponses du sujet en utilisant un boîtier à 3 boutons. Quatre types de tâches se succédaient dans un ordre mélangé et séparés par de courtes périodes de repos. Dans le premier type, le participant regardait des vidéos émotionnellement chargées immédiatement suivies par une série de trois questions sur la perception qu'il en a eu. Le deuxième type était un questionnaire sur sa personnalité ou son état émotionnel. Le troisième type réunissait une tâche de calcul mental ou de mémoire de travail. Le dernier type était une tâche de lecture où le texte était présenté une

première fois dans le désordre (absence de cohérence), puis dans l'ordre suivit de quelques questions.

2.4 Prétraitements des données

Les images DICOM ont été transformées en format d'Analyse à l'aide de MRI Convert (Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon, Eugene, OR) et tous les prétraitements et l'analyse statistiques ont été effectués grâce à la Toolbox de SPM12 (The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College, UCL, London, UK) implémenté sous Matlab12 (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, US).

L'analyse du débit sanguin cérébral s'est basée sur les deux jeux d'images ASL. Pour chacune de deux acquisitions l'image rCBF de chacun sujet a d'abord été normalisée spatialement, afin de placer les structures cérébrales de nos participants dans un espace de référence commun, ici dans celui de Talairach modifié par le MNI (Montréal Neurological Institute). Les images étaient ensuite lissées avec un filtre gaussien 3D à $8 \times 8 \times 8$ mm pour réduire l'impact des défaut de normalisation et d'augmenter le rapport signal/bruit.

Pour l'analyse en connectivité, les images de la série ASL-BOLD ont préalablement été réalignées afin de corriger les artefacts résiduels liés aux mouvements de têtes lors de l'acquisition. Les étapes de normalisation et de lissage spatial ont été réalisés à l'identique de ce qui a été décrit précédemment.

2.5 Analyses statistiques

2.5.1 Analyses de groupe pour le rCBF

Les deux série d'images ASL ont été analysées à l'identique et seuls les résultats communs aux deux séries d'image ont été retenus de façon à s'affranchir d'un éventuel artefact ou d'une éventuelle interaction avec la tâche.

Pour déterminer s'il y a une différence de rCBF à l'échelle du voxel parmi les 3 groupes expérimentaux, nous avons effectué une analyse statistique paramétrique (SPM) pour la première série d'images rCBF obtenues en IRM-ASL. Le modèle linéaire généralisé comprenait un régresseur par groupe: KP, C, CTR et des régresseurs de non intérêt : l'âge, le traitement et le débit sanguin cérébral moyen. Chaque groupe était comparé deux à deux par un test de Student pour groupes à variance inégales : soit KP vs. C, KP vs. CTR, et C vs. CTR. Seules les résultats communs de la comparaison d'un groupe par rapport aux deux autres étaient considérés. Dans l'hypothèse d'une différence spécifique au groupe KP, celle-ci devait tout aussi bien sortir pour la

comparaison KP vs. CTR que pour la comparaison KP vs. C, c'est donc une conjonction de ces deux statistiques qui était réalisée. La même logique s'est appliquée à l'hypothèse d'une différence spécifique au groupe C : une conjonction entre C vs. CTR et C vs. KP. A l'inverse, un effet non spécifique à ces deux groupes, mais en faveur d'une différence pour la schizophrénie : une conjonction entre CTR vs. KP et CTR vs. C. Ces comparaisons étaient réalisées pour chaque série d'image ASL indépendamment avant d'effectuer une ultime conjonction entre leurs résultats. Ainsi, si la significativité était fixée à $\alpha = 0.05$ (non corrigé) par carte élémentaire, le seuil de ces conjonctions était de $\alpha^4 = 6.25 \cdot 10^{-6}$. Le seuil d'extension était fixé à 100 voxels soit un volume minimum de 0.8 mm^3 .

2.6 Analyses de la connectivité fonctionnelle

2.6.1 Analyse en régions d'intérêt (ROI)

Pour étudier le retentissement des anomalies en rCBF spécifiques à chacun de ces groupes sur le plan fonctionnel, on a sélectionné les clusters statistiquement significatifs en rCBF pour définir les régions d'intérêt (ROI). Les ROIs ont été définies à l'aide de MRICRON en extrayant : la jonction temporo-parietal (JTP) droite et gauche et l'aire de Broca. Cette analyse s'effectuant sur le signal BOLD, seule la séquence ASL-BOLD a pu être utilisée.

2.6.2 Analyses individuelles

Dans une première étape, la connectivité fonctionnelle était analysée sujet par sujet pour chacune de ces ROIs. Leurs signaux étaient préalablement extraits de la série d'image normalisée, puis filtrés pour n'en conserver que les fréquences compatibles avec les fluctuations du signal BOLD. Le signal résultat était injecté dans la matrice de design du modèle linéaire généralisé associé à 10 covariants de non intérêt : 4 tâches cognitives et les 6 paramètres des corrections de mouvements. Après l'estimation du modèle, la carte de contraste pour chacune des 3 ROIs était calculée. Il en résultait ainsi pour chaque sujet une carte de taille d'effet de la corrélation par ROI considérée.

2.6.3 Analyses de groupe

A l'issue de l'analyse du premier niveau, le différentiel de connectivité entre les différents groupes de sujet a été analysé. Pour cela nous avons introduit toutes les cartes de contraste pour une ROI donnée et modélisé la matrice de design par 3 régresseurs d'intérêt, c.à.d. un par groupe et 3 régresseurs de non intérêt : l'âge, le

traitement et le niveau d'intensité moyen (modèle à effet aléatoire). Dans la même veine que précédemment, un test T de Student a recherché les résultats communs de la comparaison d'un groupe par rapport aux deux : KP vs C et KP vs CTR ; C vs KP et C vs CTR ; CTR vs KP et CTR vs C.. Un seuil $\alpha = 0.033$ (non corrigé) était utilisé par carte élémentaire, soit un seuil pour les conjonctions de $\alpha^2 = 0.001$, avec une extension > 100 vx (0.8 cm^3).

3 Résultats

3.1 Caractéristiques des populations

Les caractéristiques des 20 patients KP, 9 patients C et 27 sujets CTR sont résumées dans le tableau 1. Les groupes étaient appariés en âge, sexe, QI et niveau d'études. Aucune différence significative n'est trouvée pour ces variables. Sur le plan des évaluations cliniques, le score total de la PANSS chez les patients KP était en moyenne de $65,7 \pm 13,9$ et de $66,7 \pm 16,1$ chez les patients C ce qui est non significativement différent et globalement faible, et témoignant de leur rémission. Les sous-scores de symptômes positifs étaient significativement plus importants dans le groupe C ($16,8 \pm 5,7$) que KP ($11,7 \pm 4,3$) ($p = 0.015$) alors que les sous-scores de symptômes négatifs étaient non significativement différents. Concernant le traitement la dose moyenne du neuroleptique converti en Olanzapine était de $13 \pm 10.9 \text{ mg}$, à noter qu'un patient n'était pas traité par neuroleptique.

3.2 Analyse voxel à voxel du rCBF entre les groupes

Les régions communément plus vascularisées dans le groupe KP par rapport au groupe CTR et par rapport au groupe C s'étalent sur le gyrus précentral majoritairement à gauche (cortex pré-moteur et aire motrice supplémentaire - AMS), elles s'étendent en arrière sur le cortex moteur primaire, en avant sur à l'aire de Broca et le cortex préfrontal et dans la partie médiane sur le cortex cingulaire médian (tableau 2 et figure 1 – en rouge). Le contraste inverse ne donne aucun résultat.

Le groupe C présentait une diminution de débit sanguin à la fois par rapport aux CTR et par rapport aux KP au niveau gyrus temporal supérieur de façon bilatérale et et une diminution latéralisée à droite au niveau des gyrus angulaire, De façon plus discrète, on retrouvait une réduction de rCBF au niveau des cortex préfrontaux droit et gauche (tableau 3 et figure 1 – en jaune). Le contraste inverse ne donnait aucun résultat.

Tableau 1 : caractéristiques générales et cliniques de trois populations.

	Patients KP (n=20) Moyenne ±écart-type	Patients C (n=9) Moyenne ±écart-type	Témoins (n=27) Moyenne ±écart-type	Significativité (p)
Age (années)	38 ±12.9	38±7.2	39 ±8.5	0.9
Sexe (F/M)	11/11	5/4	14/13	1.0
Niveau d'études (Nombre d'années académiques)	13.5 ±2.6	13 ±2.7	14.3 ±2.3	0.4
QI (fNART)	106 ±5.6	102 ±3.8	106.6 ±7.0	0.2
Évaluations cliniques				
Score PANSS total	65.675 ±13.91	66.766 ±16.1		0.9
Score PANSS positif	11.7 ±4.4	16.8 ±5.74		0.015
Score PANSS négatif	19.6 ±5.53	16.8 ±5.09		0.03
Dose du neuroleptique mg/j (Olanzapine équivalent)	13 ±10.9	12 ±5.91		??

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale; fNART : National Adult Reading Test (NART) en version française.

Tableau 2 : les régions cérébrales dans lesquelles les patients KP présentent une augmentation du rCBF par rapport aux C et aux T.

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées MNI			cluster			voxel				
			x	y	z	p(cor)	k	p(unc)	p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	T	equivZ	p(unc)
Gyrus précentral	6	G	-58	0	14	357	0.002		0.962	1.000	3.55	3.35	0.000
Cortex cingulaire médian	7	G	-10	-46	62	267	0.005		1.000	1.000	2.79	2.68	0.004
Sillon de Rolando	40	G	-46	-38	50	328	0.002		1.000	1.000	2.77	2.67	0.004
Broca	44	G	-48	14	4	169	0.020		1.000	1.000	2.72	2.62	0.004
Aire motrice supplémentaire	6	D	10	-10	68	439	0.001		1.000	1.000	2.67	2.58	0.005
Gyrus précentral	4	G	-26	-26	58	105	0.057		1.000	1.000	2.40	2.33	0.010
Cortex Préfrontal antérieur	10	G	-16	58	0				1.000	1.000	2.14	2.09	0.018
Cortex Préfrontal antérieur	10	G	-16	56	18				1.000	1.000	2.02	1.98	0.024

Statistiques: valeurs p ajustées pour le volume recherché, seuil de significativité : T = 1.62, p = 0.054 (1.000), seuil d'extension : k = 100 voxels, p = 0.063 (0.958).

Note : Conjonctions de contrastes : KP > C & KP > T en IRM-ASL & KP > C & KP > T en IRM-BLOD-ASL, test ANCOVA, P < 6.25. 10⁻⁶, taille de cluster > 100, analyses statistiques paramétrique(SMP) (t = 57), pics d'activations maximales du cluster selon SPM 12 X, Y, Z coordonnées dans l'espace du Institut neurologique de Montréal(MNI); Taille du cluster (k) = nombre de voxels. BA, aire de Brodmann. G = gauche, D = droite.

Tableau 3 : les régions cérébrales dans lesquelles les patients C présentent une diminution du rCBF par rapport aux KP et aux T.

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées MNI			cluster			voxel				
--------	----	------------	-----------------	--	--	---------	--	--	-------	--	--	--	--

			x	y	z	p(cor)	k	p(unc)	p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	T	equivZ	p(unc)
Gyrus temporal supérieur	22	D	58	-38	14	0.000	1042	0.000	1.000	1.000	2.91	2.79	0.003
Gyrus angulaire	39	D	48	-64	26	0.007	568	0.000	1.000	1.000	2.84	2.73	0.003
Cortex préfrontal dorsolatéral	9	D	38	16	28	0.349	224	0.008	1.000	1.000	2.77	2.67	0.004
Cortex préfrontal antérieur	10	G	-36	48	2	0.639	166	0.020	1.000	1.000	2.69	2.60	0.005
Gyrus supramarginal	40	D	40	-28	22	0.318	232	0.008	1.000	1.000	2.67	2.57	0.005
Précuneus	7	D	10	-54	60	0.899	117	0.045	1.000	1.000	2.61	2.52	0.006
Gyrus temporal supérieur	22	G	-46	-40	9				1.000	1.000	1.90	1.87	0.031

Statistiques: valeurs p ajustées pour le volume recherché, seuil de significativité : T = 1.62, p = 0.054 (1.000), seuil d'extension : k = 100 voxels, p = 0.062 (0.956).

Note : Conjonctions de contrastes : KP > C & KP > T en IRM-ASL & KP > C & KP > T en IRM-BLOD-ASL, test ANCOVA, P < 6.25. 10⁻⁶, taille de cluster > 100, analyses statistiques paramétrique(SMP) (t = 57), pics d'activations maximales du cluster selon SPM 12 X, Y, Z coordonnées dans l'espace du Institut neurologique de Montréal(MNI); Taille du cluster (k) = nombre de voxels. BA, aire de Brodmann. G = gauche, D = droite.

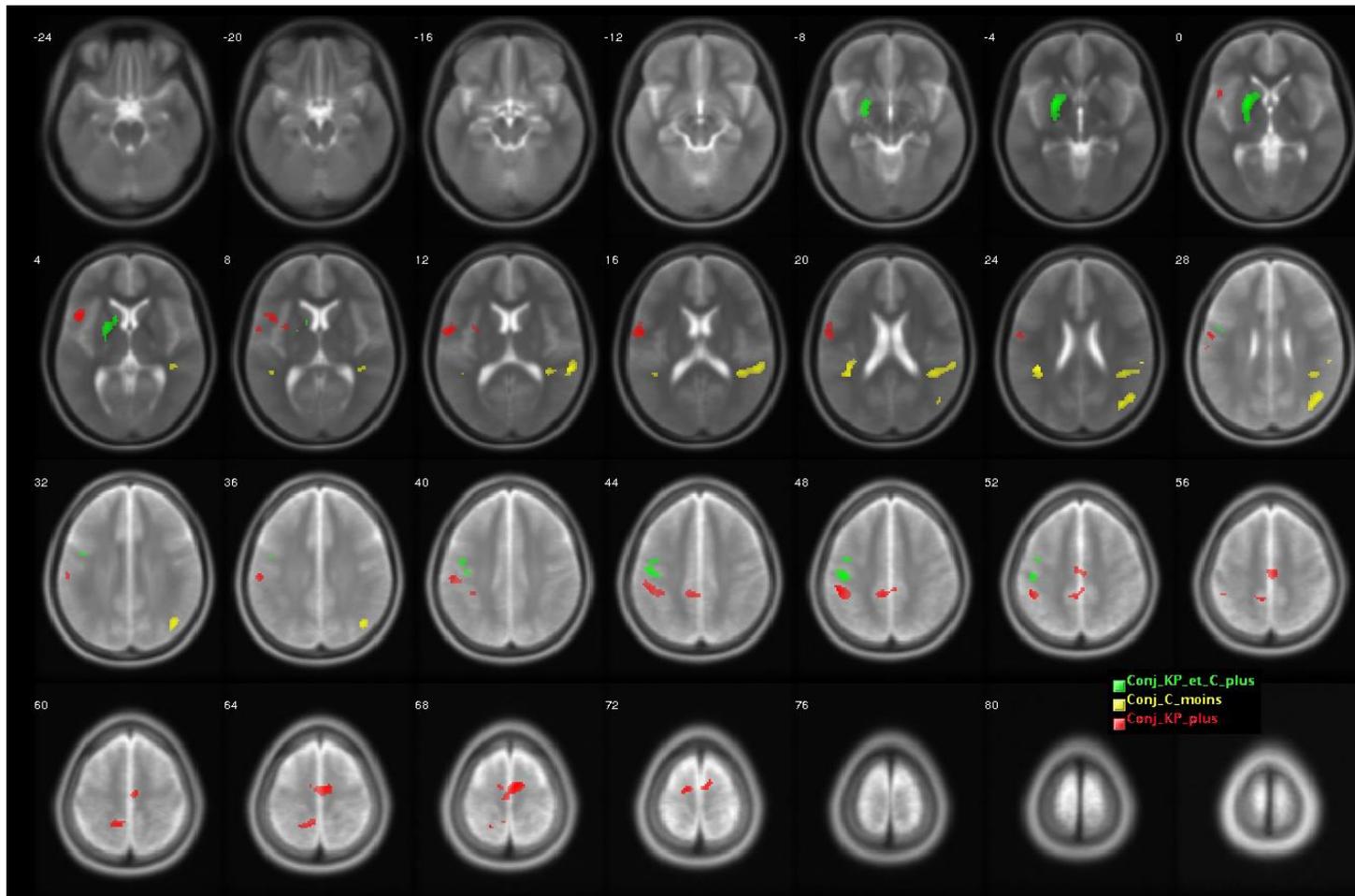
Tableau 4 : les régions cérébrales dans lesquelles les patients KP et C présentent en commun une augmentation du rCBF par rapport aux T.

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées MNI			cluster			voxel				
			x	y	z	p(cor)	k	p(unc)	p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	T	equivZ	p(unc)
Gyrus postcentral	3	G	-44	-22	50	0.129	340	0.003	1.000	1.000	3.11	2.97	0.001
Putamen	49	G	-20	6	0	0.045	438	0.001	1.000	1.000	3.02	2.89	0.002

Statistiques: valeurs p ajustées pour le volume recherché, seuil de significativité : T = 1.58, p = 0.058 (1.000), seuil d'extension : k = 100 voxels, p = 0.073 (0.976).

Note : Conjonctions de contrastes : KP > T & C > T en IRM-ASL & KP > T & C > T en IRM-BLOD-ASL, test ANCOVA, P < 6.25. 10⁻⁶, taille de cluster > 100, analyses statistiques paramétrique(SMP) (t = 57), pics d'activations maximales du cluster selon SPM 12 X, Y, Z coordonnées dans l'espace du Institut neurologique de Montréal(MNI); Taille du cluster (k) = nombre de voxels. BA, aire de Brodmann. G = gauche, D = droite.

Figure 1. Les régions anormalement perfusées entre les groups.



Note : Les régions en rouge sont les régions pour lesquelles le groupe KP présente une augmentation du rCBF par rapport aux deux autres groupes. Les régions en jaune sont les régions pour lesquelles le groupe C présente une diminution du rCBF par rapport aux deux autres groupes. Les régions en vert sont les régions pour lesquelles les groupes KP et C présentent en commun un excès du rCBF.

Tableau 5 : les clusters dans lesquelles les patients C présentent une réduction de connectivité avec la JTP gauche par rapport aux KP et aux T.

Région cérébrale	BA	Hémisphère	Coordonnées			cluster				voxel				
			MNI			p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	k	p(unc)	p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	T	equivZ	p(unc)
			x	y	z									
Gyrus supramarginal	40	G	-42	-30	40	0.989	0.968	499	0.132	0.991	0.995	3.25	3.08	0.001
Cortex préfrontal dorsolatéral	9	D	40	22	32	0.996	0.968	425	0.162	1.000	0.995	2.97	2.84	0.002
Insula	13	D	36	-4	14	0.483	0.951	1353	0.019	1.000	0.995	2.96	2.83	0.002
Gyrus précentral	6	G	-20	0	64	1.000	0.968	116	0.465	1.000	0.995	2.80	2.68	0.004
Cortex cingulaire antérieur	24	D	6	-18	46	1.000	0.968	272	0.259	1.000	0.995	2.40	2.33	0.010

Statistiques: valeurs p ajustées pour le volume recherché, seuil de significativité : $T = 1.88$, $p = 0.032$ (1.000), seuil d'extension : $k = 100$ voxels, $p = 0.499$ (1.000), Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm;

Note : Conjonctions de contrastes : $C > KP$ & $C > T$ en IRM-BLOD-ASL, test ANOVA, $P < 0.001$, taille de cluster > 100 , analyses statistiques paramétrique(SMP) ($t = 57$), pics d'activations maximales du cluster selon SPM 12 X, Y, Z coordonnées dans l'espace du Institut neurologique de Montréal(MNI); Taille du cluster (k) = nombre de voxels. BA, aire de Brodmann. G = gauche, D = droite.

Figure 2. Les régions dans lesquelles les patients C présentent une hypo-connectivité avec la JTP gauche par rapport aux KP et aux T.

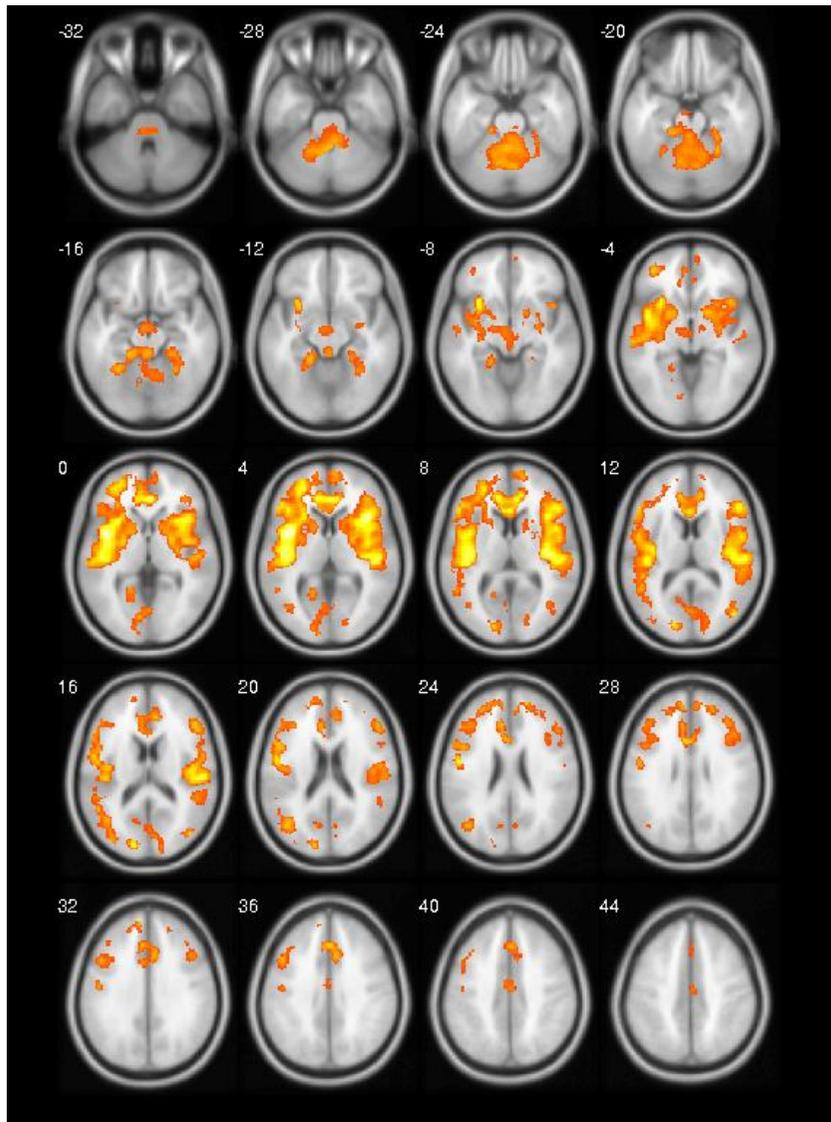


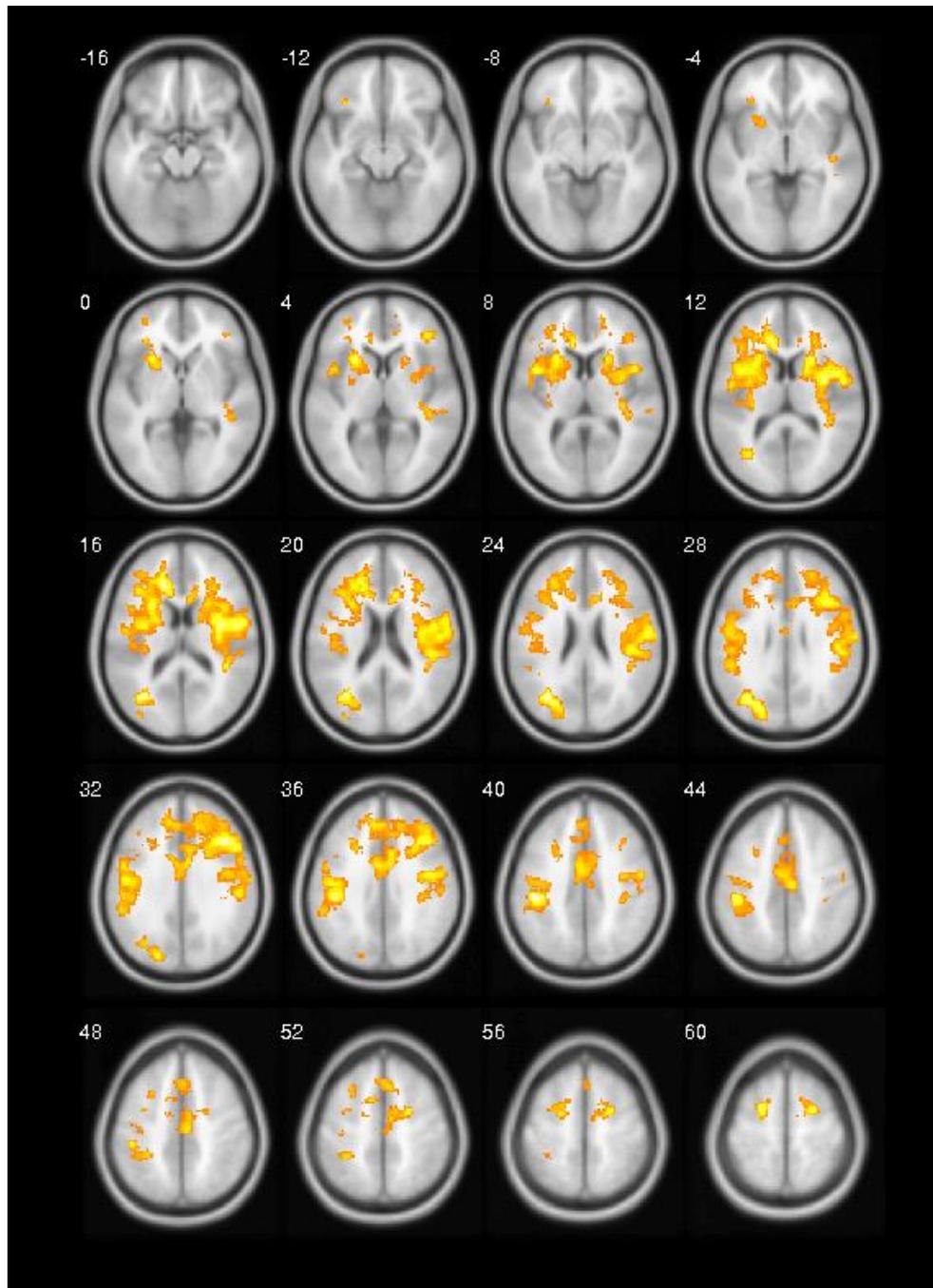
Tableau 6 : les clusters dans lesquelles les patients C présentent une diminution de connectivité avec la JTP droite par rapport aux KP et aux T.

Région	BA	Hémisphère	Coordonnées MNI			cluster				voxel				
			x	y	z	p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	equiyk	p(unc)	p(FWE-cor)	p(FDR-cor)	T	equivZ	p(unc)
Insula	13	G	-40	4	2	0.009	0.008	4102	0.000	0.267	0.994	4.39	4.02	0.000
Insula	13	D	38	20	4	0.031	0.015	3195	0.001	0.424	0.994	4.17	3.85	0.000
Cortex cingulaire antérieur dorsal	32	D	4	38	0	0.557	0.226	1245	0.024	0.891	0.994	3.60	3.38	0.000
Cortex visuel secondaire	18	G	-14	-88	16	1.000	0.968	116	0.464	0.994	0.994	3.22	3.06	0.001
Cortex visuel associatif	19	G	-40	-70	22	1.000	0.968	236	0.292	1.000	0.994	2.64	2.55	0.005
Gyrus fusiforme	37	D	28	-52	-18	1.000	0.968	141	0.417	1.000	0.994	2.44	2.36	0.009

Statistiques: valeurs p ajustées pour le volume recherché, seuil de significativité : $T = 1.88$, $p = 0.032$ (1.000), seuil d'extension : $k = 100$ voxels, $p = 0.499$ (1.000), Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm;

Note : Conjonctions de contrastes : $C > KP$ & $C > T$ en IRM-BLOD-ASL, test ANOVA, $P < 0.001$, taille de cluster > 100 , analyses statistiques paramétrique (SMP) ($t = 57$), pics d'activations maximales du cluster selon SPM 12 X, Y, Z coordonnées dans l'espace du Institut neurologique de Montréal(MNI); Taille du cluster (k) = nombre de voxels. BA, aire de Brodmann. G = gauche, D = droite.

Figure 3. Les régions dans lesquelles les patients C présentent une hypo-



Enfin, ce qui était communément différent entre les CTR par rapport aux KP et par rapport aux C, était une augmentation de rCBF au niveau du cortex somatosensoriel et du putamen au niveau de l'hémisphère gauche (tableau 4 et figure 1 – en vert). Le contraste inverse ne donnait aucun résultat.

3.3 Analyse de la connectivité fonctionnelle

3.3.1 Analyse sur les régions d'intérêt (ROI)

Trois ROIs ont été retenus sur la base des différences en rCBF pour le groupe KP et C pour servir de région d'ensemencement. Ainsi nous avons recherché des modifications de connectivité fonctionnelle pour le groupe C par rapport aux CTR et KP sur les jonction temporo-pariétale (JTP) gauche et droite (gyrus temporal supérieur). Pour le groupe KP la même analyse a été lancée vs. CTR et C à partir de l'aire de Broca.

3.3.2 Jonction temporo-pariétal (JTP) gauche

Les patients C présentaient une hypo-connectivité par rapport aux CTR et aux KP entre leur JTP-G et un vaste réseau périsylvien à droite comme à gauche comprenant entre autre : les gyrus supramarginaux, précentraux, préfrontal dorsolatéraux et insula. Il y avait également une hypoconnectivité avec le cortex cingulaire médian (tableau 5 et figure 2).

3.3.3 Jonction temporo-pariétale (JTP) droite

Les patients C présentaient une hypo-connectivité par rapport aux T et aux KP entre leur JTP-D et un réseau périsylvien droit et gauche comprenant : les cortex supramarginaux, précentraux, préfrontal dorsolatéraux et insulaires (tableau 6 et figure 3).

3.3.4 Aire de Broca

Les sujets KP présentaient une hyper-connectivité par rapport aux T et aux C entre l'aire de Broca et les ventricules, ceci est du à des artefacts physiologiques et ne sera pas discutés plus tard (tableau 7 et figure 4).

4 Discussion

Cette étude visait à confronter le modèle d'une schizophrénie unique tel que proposé par le DSM et un modèle WKL supposant l'existence d'au moins deux phénotypes indépendants de la KP et la C en utilisant le rCBF comme biomarqueur. L'étude en connectivité BOLD avait pour objectif d'apporter un second niveau de preuve quant à la distinction de ces deux entités tout en permettant d'en détailler la physiopathologie. Même s'il existe une différence commune pour les KP et les C par rapport aux CTR, nous verrons pourquoi celle-ci

ne devrait pas être interprétée comme la validation de l'hypothèse « schizophrénie unique ». A l'inverse la double dissociation entre KP et C c'est c'est-à-dire à la présence des anomalies spécifiques à l'une et à l'autre forme semblent bien corrélées avec le cœur de leur symptomatologie résiduelle nous incitant à retenir l'hypothèse H2, c'est-à-dire l'existence de deux pathologies indépendantes au sein du groupe « schizophrénie » : la KP et la C.

4.1 Anomalies de perfusion commune à la KP et la C

Les seules différences communes à la KP et la C par rapport aux CTR est une augmentation du rCBF au niveau du putamen et du gyrus précentral gauche. Mais il nous semble qu'en conclure que cela est en faveur de l'existence de la schizophrénie unique serait une erreur d'attribution. Il faut en effet se souvenir que tous les patients, à une exception près, étaient aussi traités par des antipsychotiques. Or de nombreuses études ont révélées que les antipsychotiques entraînaient non seulement une augmentation de perfusion dans le striatum, mais que cela s'accompagnait même de changements structuraux avec une augmentation de volume de ces mêmes structures (Goozee et al., 2014). Les antipsychotiques sont tous des antagonistes du récepteur D2 modulant vers le haut la réponse des neurones striataux aux afférences corticales et favorisant ainsi le démasquage et la création de nouvelles synapses (Kapur et al., 2000). Ainsi les seules anomalies communes à la KP et la C nous semble plutôt devoir être attribuées au fait qu'elles soient toutes les deux traitées par des antipsychotiques, et ne nous semble pas être un argument en faveur de l'existence d'une schizophrénie unique. Ce qui nous semble plus difficile à expliquer est le caractère latéralisé des anomalies. Même si tous nos sujets étaient droitiers, les anomalies de perfusion en lien avec la prise d'antipsychotiques sont majoritairement bilatérales. Mais cette observation valant aussi pour les KP, nous sommes en train de vérifier que cela ne soit pas une de leur spécificité ou à simple effet seuil.

4.2 Anomalies de perfusion spécifiques à la KP

Des anomalies de perfusions spécifiques à la KP ont été observées dans les régions impliquées dans la programmation et la réalisation motrices en accord avec le cœur de l'expression clinique de ce phénotype : cortex moteur primaire, le cortex pré-moteur, l'AMS et l'aire de Broca (Deecke, 1996; Jahanshahi, 1998). D'autres sont impliquées dans les fonctions exécutives : le cortex préfrontal. Cependant la première surprise a été le sens de ces anomalies puisqu'elles consistaient en une augmentation de perfusion alors qu'en accord

avec ce qui était majoritairement observé dans les études sur « la schizophrénie », nous nous attendions plutôt à une diminution.

Pourtant une hyper-perfusion de l'AMS en corrélation avec une symptomatologie catatonique évaluée avec la BFCS vient d'être publiée par l'équipe de Werner Strik à Berne (Walther et al., 2016). Bien que la population ne soit pas la même, il est probable que leur critères d'inclusion aient pu enrichir leur population en catatonie périodique, forme la plus fréquente de catatonie et surtout quasiment la seule susceptible d'accepter de participer à ce type d'étude. L'AMS est une structure tout à fait intéressante par rapport à la symptomatologie catatonique, puisque sa lésion aigue peut entraîner un mutisme akinétique qui n'est pas sans rappeler l'aspect que peut prendre la phase aigüe de cette pathologie. De plus l'altération de l'AMS ou une disconnectivité des fibres dans cette région a été montrée associée à des troubles moteurs sévères. A l'inverse, l'excès d'activité en lien avec une épilepsie peut entraîner les mouvements bucco-faciaux et des expressions émotionnelles stéréotypées compatibles avec les parakinésies et les expressions grimaçantes présentées à d'autres phases de la pathologie (Morris et al., 1988). Cette hyperactivité, rappelle l'hypothèse d'un déficit d'inhibition suite à la disparition des inter-neurones inhibiteurs et tout particulièrement celle des cellules en panier riches en parvalbumine telle que rapporté dans le cortex cingulaire antérieur de certains patients schizophrènes (Benes et al., 1992; Kalus et al., 1997). Ces observations anatomopathologiques ont été renforcées par l'observation d'un déficit d'inhibition des cortex moteurs mis en évidence en stimulation magnétique transcrânienne pour lequel un effet du traitement ne semblait pas pouvoir être retenu (Daskalakis et al., 2002). Sur le plan thérapeutique, cette observation éclaire d'un jour nouveau le mécanisme d'action possible des benzodiazépines efficaces dans 60% à 80% des cas sur la symptomatologie catatonique. Jusqu'à présent une des hypothèses était un effet sur les récepteurs GABA au niveau des noyaux gris, alors que cet effet n'était pas reproduit sur les formes très akinétiques ou dyskinétiques de la maladie de Parkinson. Cette hyperactivité des cortex moteur et prémoteur renforcerait plutôt l'hypothèse d'une action corticale avec la restauration du tonus inhibiteur (Richter et al., 2010). Enfin, l'efficacité de l'électroconvulsivothérapie sur ces formes pourrait s'expliquer à l'identique puisque l'on sait que l'induction répétée de crises épileptiques aura pour conséquence une augmentation de ce même tonus inhibiteur.

La latéralisation gauche des anomalies de perfusion est la deuxième surprise de cette étude pour laquelle nous

n'avons pas d'hypothèse à proposer. A noter enfin l'absence de modification de connectivité de la région de Broca, mais ces analyses doivent être poursuivies sur d'autres régions pertinentes comme l'AMS.

Pour conclure cette partie, nous avons observé des anomalies de perfusion spécifiques dans la KP qui pourraient être directement impliquées dans l'expression clinique de ce phénotype.

4.3 Anomalies de perfusion spécifiques à la C

Les zones hypo-perfusées spécifiques au groupe C les plus saillantes sont les jonctions temporo-pariétales droites et gauches comprenant le gyrus temporal supérieur (GTS) bilatéralement et le lobule pariétal inférieur droit (gyrus angulaire et supramarginal). Le GTS gauche fait partie d'une aire cruciale pour la compréhension du langage : l'aire de Wernicke dont la lésion entraîne une aphasie caractérisée par une logorrhée, des paraphrasies phonémiques et verbales (usage erroné des mots, de la transformation des phonèmes des mots) et des difficultés de la compréhension du langage pouvant être responsables d'une méfiance vis-à-vis de l'entourage (Geschwind, 1974).

Ce trouble de la compréhension est peut-être renforcé par l'atteinte bilatérale puisque les régions homologues droites sont notamment impliquées dans les aspects pragmatiques, paralinguistiques du langage, par exemple la compréhension du discours, de l'intonation émotionnelle, de la métaphore, de l'ironie. Elles sont indispensables pour la communication sociale (Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere?). Or l'ensemble des troubles que nous venons de décrire sont ceux qu'il est possible d'observer quoique souvent dans un moindre degré, dans une cataphasie.

De plus, l'analyse en connectivité montre que ces deux jonctions temporo-pariétales sont de plus spécifiquement déconnectées des régions périsylviennes impliquées dans le langage. Une déconnexion dont on suppose qu'elle pourrait être en lien avec l'apparition des hallucinations auditives (Kuhn and Gallinat, 2012).

Au regard de la symptomatologie présente de nos patients C, le tableau clinique de l'aphasie transcorticale sensorielle mérite d'être évoqué. Ce dernier est marqué par un discours fluent englobant des paraphrasies sémantiques, les patients présentent des troubles de compréhension similaires à nos patients C. Une des hypothèses explicatives est l'existence d'une disconnectivité entre les centres phonologique et lexical-sémantique, soutenue par la mise en évidence d'une voie reliant l'aire Wernicke et le lobule pariétal inférieure

(Catani et al., 2005).

Pour conclure, cette étude a permis de mettre en évidence des hypo-perfusions spécifiques à la C au niveau des jonctions temporo-pariétales droite et gauche, s'accompagnant d'une hypo-connectivité tout aussi spécifique de ces mêmes régions avec l'ensemble du réseau périsylien impliqué aussi bien dans l'expression que dans la compréhension du langage. Ces anomalies sont parfaitement compatibles avec la symptomatologie résiduelle qui forme le cœur de la C.

5 Conclusions et perspectives

Ces résultats penchent nettement en faveur d'une double dissociation entre KP et C présentant bien plus de caractéristiques spécifiques que communes. De plus, cette seule caractéristique commune : l'hyper-débit striatal gauche peut être expliqué par la seule prise d'un traitement antipsychotique dans les groupes de patients. Mais le plus encourageant est la corrélation avec la clinique : aires motrices et pré-motrices pour le phénotype marqué par une atteinte de la psychomotricité (KP) et jonction temporo-pariétale pour le phénotype qui se manifeste par une désorganisation de la pensée et du langage (C).

L'analyse de la connectivité fonctionnelle de ces deux phénotypes mérite d'être étendue à d'autres aires et en particulier celles spécifiques aux catatonies périodique. Les anomalies de connectivité de la AMS seraient tout à fait intéressantes à explorer. La latéralisation gauche des réseaux impactés, que ce soit dans la KP ou au niveau du striatum pour les deux groupes mériterait elle aussi d'être explorée plus avant de même que des tentatives de corrélation des différentes régions avec les échelles symptomatiques respectives : BFCS pour la catatonie, le TePEO pour la cataphasie et une corrélation entre les modifications striatales avec la dose d'antipsychotique. Les profils d'activation cérébrale spécifique en lien avec l'effet du groupe pendant les différentes tâches permettraient de mieux appréhender les conséquences fonctionnelles de ces anomalies de perfusion. Enfin ces résultats ouvrent des perspectives dans le domaine thérapeutique puisqu'ils permettraient de corriger la symptomatologie résiduelle, classiquement résistante aux traitements usuels en utilisant la rTMS (stimulation magnétique transcrânienne répétitive) robotisée pour moduler positivement les régions hypo-active dans la C et négativement les régions hyperactives dans la cataphasie.

Références bibliographiques

American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth

Edition (DSM-IV): Washington, D.C. : American Psychiatric Press.

Aragona M (2014) Epistemological reflections about the crisis of the DSM-5 and the revolutionary potential of the RDoC project. *Dialogues in Philosophy, Mental and Neuro Sciences* 7:11-20.

Astrup C (1979) *The chronic schizophrenias*: Oslo : Universitetsforlaget.

Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G, Bird ED, SanGiovanni JP (1992) Increased GABAA receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 12:924-929.

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

Catani M, Jones DK, ffytche DH (2005) Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of neurology* 57:8-16.

Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME (2000) Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR American journal of neuroradiology* 21:1636-1644.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2002) Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Archives of general psychiatry* 59:347-354.

Deecke L (1996) Planning, preparation, execution, and imagery of volitional action. *Brain research Cognitive brain research* 3:59-64.

Demazeux S, Pidoux V (2015) Le projet RDoC- La classification psychiatrique de demain? *Med Sci (Paris)* 31:792-796.

Foucher JR (2009) *35 psychoses : La classification des psychoses endogènes de Karl Leonhard: Synopsis et revue des travaux*: Books On Demand GmbH: Paris.

Foucher JR, Bennouna Greene V (2010) La CIM et le DSM ou l'impossible validation : pourquoi le ver est dans le fruit. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 168:609-615.

Geschwind N (1974) *The Organization of Language and the Brain*. In: *Selected Papers on Language and the Brain*, pp 452-466. Dordrecht: Springer Netherlands.

- Goozee R, Handley R, Kempton MJ, Dazzan P (2014) A systematic review and meta-analysis of the effects of antipsychotic medications on regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia: association with response to treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 43:118-136.
- Jabs B, Althaus G, Bartsch A, Schmidtke A, Stober G, Beckmann H, Pfulmann B (2006) [Cycloid psychoses as atypical manic-depressive disorders. Results of a family study]. *Der Nervenarzt* 77:1096-1100, 1102-1094.
- Jahanshahi M (1998) Willed action and its impairments. *Cognitive neuropsychology* 15:483-533.
- Kalus P, Senitz D, Beckmann H (1997) Altered distribution of parvalbumin-immunoreactive local circuit neurons in the anterior cingulate cortex of schizophrenic patients. *Psychiatry research* 75:49-59.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 157:514-520.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 13:261-276.
- Kuhn S, Gallinat J (2012) Quantitative meta-analysis on state and trait aspects of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 38:779-786.
- Leonhard K (1999) *Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology.*: New York : Springer-Verlag.
- Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, Geddes J, Davis JM (2015) Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophrenia bulletin* 41:1397-1402.
- Mackinnon A, Mulligan R (2005) [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *L'Encephale* 31:31-43.
- Morris HH, 3rd, Dinner DS, Luders H, Wyllie E, Kramer R (1988) Supplementary motor seizures: clinical and electroencephalographic findings. *Neurology* 38:1075-1082.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.
- Richter A, Grimm S, Northoff G (2010) Lorazepam modulates orbitofrontal signal changes during emotional

processing in catatonia. *Human psychopharmacology* 25:55-62.

Walther S, Schappi L, Federspiel A, Bohlhalter S, Wiest R, Strik W, Stegmayer K (2016) Resting-State Hyperperfusion of the Supplementary Motor Area in Catatonia. *Schizophrenia bulletin*.

Wong EC, Buxton RB, Frank LR (1998) Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magnetic resonance in medicine* 39:702-708.