

Université Louis Pasteur  
UFR Sciences – Strasbourg

**Étude physiopathologique  
des anomalies de l'intégration fonctionnelle  
dans la schizophrénie**

Jack R Foucher  
UdS / CHU / INSERM U666

**Habilitation à diriger les recherches**

Membres du jury

Pr Jean-Marie Danion  
Mr Jean-Paul Armspach  
Pr Emmanuel Haffen  
Pr Raymund Schwan  
Mr Habib Benali  
Pr Jérôme de Seze  
Pr Pierre Vidailhet

# Résumé

Avec 3 % de la population présentant un trouble psychotique au cours de la vie, les psychoses sont à l'évidence un véritable enjeu de santé publique. Mais elles représentent avant tout une souffrance et un bouleversement dans la vie du patient, ainsi que dans celle de ses proches.

Faute de connaissances quant aux étiologies et aux physiopathologies, la recherche thérapeutique en est réduite à reproduire en les améliorant, les fruits de découvertes empiriques (neuroleptiques, lithium...). Mon ambition est de contribuer à une meilleure compréhension de ces troubles afin d'en améliorer la prise en charge.

## Travaux de mise au point

Initialement mes travaux ont consisté en une optimisation des techniques d'imagerie ou de mise au point de protocoles :

J'ai réalisé une étude sujets sains sur la mémoire autobiographique en utilisant le support des photos de l'album de famille. L'IRMf a permis de montrer que les aires préfrontales latérales étaient surtout impliquées dans la préparation de la réponse plus que dans la mémoire elle-même. Pour cette étude j'ai encadré le master de Julien Detour.

Ayant à plusieurs reprises constaté un ralentissement des temps de réponse dans l'IRM, j'ai voulu en comprendre la ou les raisons. Il a été possible d'exclure la contribution de la position, de l'environnement confiné, du bruit et des gradients. En revanche, le champ magnétique statique était responsable d'un ralentissement qui n'impliquait que les stimuli visuels. L'ensemble de nos résultats suggère que cet effet est principalement rétinien. Pour cette étude, j'ai encadré le master de Mlle Marie Calderoli.

L'intégration fonctionnelle est encore peu étudiée et les techniques pour le faire en sont à leurs balbutiements. Mes travaux initiaux étaient donc essentiellement tournés vers leur développement. J'ai approché le problème non seulement par des analyses exploratoires multivariées (clustering, ACP, ICA), mais aussi en me basant sur une approche théorique biologiquement plausible proposé par Giulio Tononi. Ce dernier avait suggéré qu'il existerait un ensemble de neurones fortement intégrés entre eux (l'assemblée dynamique), mais pas du tout avec le reste du système, lui même faiblement interactif (le reste). Bien entendu les constituants de cette assemblée changent en fonction de la tâche à accomplir, autrement dit, il s'agit d'une structure dynamique. L'implémentation d'un algorithme sur la base de la théorie de Tononi, m'a permis de mettre en évidence cette structure chez 8 sujets sains en magnéto-encéphalographie (MEG), et de déterminer qu'elle fonctionne sur le principe de la synchronie, c.-à-d. que les neurones qui y participent déchargent en même temps, sans décalage de phase.

Le couplage entre des techniques à haute résolution temporelle, mais à faible résolution spatiale comme l'EEG, avec des techniques ayant des propriétés complémentaires comme l'IRMf semblait intéressant. J'ai donc effectué des travaux de couplage entre EEG et IRMf en prenant comme sujet d'étude initialement la P300. Il m'a ainsi été possible de retrouver comme meilleur corrélat EEG du signal IRMf, non pas le potentiel évoqué, mais les oscillations induites. Nous avons aussi utilisé le

signal EEG comme marqueur du niveau d'éveil cortical, et pu déterminer que ce niveau d'éveil affectait le système d'orientation contrôlée de l'attention et pas son système d'orientation automatique.

J'ai été très tôt intéressé par l'activité présente alors qu'aucune tâche n'était demandée au sujet. Dans cette optique, nous avons effectué tout un ensemble de travaux. J'ai pu observer que les réseaux biologiquement plausibles sortis en ICA étaient nombreux et variés, nous les avons appelés des SAM, pour carte d'activité spontanée (Spontaneous Activity Map). Si la plupart des auteurs n'en retrouve qu'un nombre limité, c'est en raison du faible nombre de composantes utilisées. Nous avons pu montrer avec Daniel Roquet (Master) que seules 30% des SAM sortent lorsque le nombre de composantes est limité à 25 et qu'on en retrouve encore 10% entre 200 et 250 composantes. Nous avons aussi validé la reproductibilité de la sélection manuelle des SAM. Avec un kappa de 0.87, la concordance inter-observateur est suffisante pour servir de base à nos travaux. Dans l'idée de pouvoir quantifier le niveau d'activité de chaque SAM, j'ai testé un premier algorithme qui permettait d'obtenir une bonne corrélation entre le niveau d'activité spontanée dans le réseau de mémoire autobiographique et les performances en mémoire épisodique en dehors de la machine. Il en a été de même pour la mémoire de travail et il n'y avait pas de corrélation croisée. Ceci nous a incité à utiliser les SAM pour explorer la pathologie. Nous avons pu mettre en évidence les réseaux impliqués dans une forme de l'épilepsie de l'enfant avec une bonne corrélation entre EEG et les SAM anormaux. Nous l'avons aussi utilisé pour explorer les hallucinations et pour guider leur traitement par stimulation magnétique trans-crânienne (rTMS). Afin de valider l'approche, nous avons assuré la très forte supériorité de cette technique d'analyse en terme de reproductibilité spatiale par rapport à l'approche SPM (coefficient de Fleiss de 0.38 vs. 0.08 à l'échelle du voxel). En raison de l'intérêt de cette technique pour détecter des activités anormales, nous avons débuté un travail de description des différents réseaux siège d'une activité spontanée normale pour pouvoir éventuellement mettre en évidence les activités pathologiques liées aux hallucinations, mais aussi potentiellement aux ruminations ou aux idées obsédantes. En particulier nous comptons sur l'ASL pour nous permettre d'affiner la quantification de l'activité des SAM. Pour cela nous avons déjà effectué un ensemble de travaux permettant d'améliorer la quantification du débit sanguin cérébral par cette technique en proposant un algorithme la rendant insensible à l'effet du temps d'écho.

### **Application au domaine des troubles psychotiques**

Les premiers travaux ont porté sur les schizophrénies. Bien qu'elles regroupent des pathologies multiples, nous avons émis l'hypothèse qu'elles partagent un tronc physiopathologique commun. Celui-ci consisterait en un défaut dans le fonctionnement cohérent de l'ensemble du cerveau, c.-à-d. de l'intégration fonctionnelle.

Dans la littérature, l'hypothèse dans les schizophrénies était que le niveau d'intégration de l'assemblée était plus faible. Nous avons été les premiers à montrer en IRM fonctionnelle (IRMf) puis en MEG, que cela n'était pas le cas chez les patients stabilisés (hors d'un épisode aigu). En fait c'est la différenciation entre l'assemblée et le reste qui fait défaut : le reste présente un niveau d'interaction trop élevé, ce qui l'amène à parasiter l'activité de l'assemblée dynamique. De plus, l'organisation de l'assemblée dynamique est modifiée : les cortex frontaux des patients contrôlent

moins bien les aires instrumentales (postérieures) malgré une augmentation compensatrice de leur implication. Ce déficit de contrôle est lié à un défaut de synchronisation entre les régions distantes.

Nous avons pu mettre en évidence un retentissement de ces défauts de synchronisation sur la perception temporelle fine chez les patients. Celle-ci est en lien non seulement avec la désorganisation de la pensée et du comportement, mais pourrait sous-tendre aussi certains symptômes psychotiques comme les délires d'influence.

Le retentissement cognitif de ce défaut d'intégration a été évalué sur des tâches de binding en mémoire de travail. Nous avons pu montrer que l'hippocampe en particulier était une structure d'intégration importante et que les patients présentaient un déficit d'activité à ce niveau.

L'implication des structures temporelles internes a également été observée par une mesure directe de la connectivité dans une groupe large de 42 patients et 58 témoins. En plus de ces dernières, le pôle temporal et la région cingulaire antérieure montraient elles aussi une réduction de la connectivité au repos. Cette étude a permis d'orienter la recherche vers des régions globalement disconnectées plutôt que vers l'atteinte spécifique de certains faisceaux.

L'implication directe de la disconnectivité dans la symptomatologie a pu être montrée dans le cas des hallucinations acoustico-verbales en comparant 5 patients à 30 témoins. L'intégration fronto-temporale et bitemporale était corrélée à la présence ou l'absence des hallucinations, l'intégration disparaissant pendant les hallucinations pour revenir à la normale lors de leur arrêt. Cette étude a permis d'affirmer le caractère dynamique de la disconnectivité fonctionnelle qui semble donc partiellement indépendante d'un déficit anatomique. Pour cette dernière, nous avons observé que le déficit de connectivité anatomique local semblait siéger au niveau du cortex orbitofrontal latéral, ce qui a fait l'objet d'un travail pour lequel j'ai encadré le Dr Mehdi Bennouna-Greene. La connectivité longue distance (substance blanche) est en cours d'étude.

Dans l'idée de remonter la chaîne de causalité pouvant expliquer un défaut d'intégration fonctionnelle, les troubles de l'éveil cortical s'imposaient : des anomalies de l'éveil ont été observées dans la schizophrénie et la synchronisation d'assemblée neuronales est directement dépendante de l'éveil cortical. La technique d'EEG couplée à l'IRMf m'a permis de montrer que la totalité des régions hypoactives lors d'une tâche de mémoire de travail chez les patients était sensible à l'éveil cortical. Pour autant, dans une population de patients stabilisés, le niveau d'éveil cortical n'était pas différent de celui d'une population témoin appariée. Il semble exister un découplage entre le niveau d'éveil cortical, et l'activité cognitive. L'hypothèse est que l'augmentation de l'éveil cortical aboutit bien à une augmentation du nombre de synapses actives, mais l'activité ne parviendrait pas à s'organiser, c.-à-d. à se synchroniser, condition nécessaire à un recrutement plus important de neurones au sein de l'assemblée dynamique sous-tendant le traitement cognitif.

Enfin les anomalies de connectivité ont une traduction anatomique que nous avons mis en évidence dans une population de patients schizophrènes âgés. Aucune donnée n'était à ce jour disponible dans la littérature. Nous savions simplement que cette population ne représente qu'environ 50% de la population de patients jeune, l'autre moitié guérissant et que c'est chez les patients qui restent souffrants qu'une forme de démence non Alzheimer peu s'observer. A notre grande surprise, l'atrophie

préfrontale classiquement rapportée par  $\frac{3}{4}$  des études chez le sujet jeune ne pouvait plus être mise en évidence. Mais à l'inverse une large atrophie postérieure, englobant les jonction entre les cortex occipitaux, pariétaux et temporaux était mise en évidence. Cette région n'est pas rapporté dans la littérature du sujet jeune. Ces données plaident donc pour une évolution de l'atrophie de la substance grise dans les schizophrénies correspondant à une extension de la disconnectivité.

### **Travaux en cours et travaux futurs**

Dans l'idée de mieux caractériser les patients, j'ai opté pour la classification de l'école de Wernicke-Kleist-Leonhard (WKL), la plus détaillée et la plus validée dont nous disposons. Trente cinq formes majeures sont décrites, regroupées en 5 grandes familles : la psychose maniaco-dépressive, les troubles monopolaires de l'humeur (12 formes), les psychoses cycloïdes (3), les schizophrénies non-systématisées (3) et les schizophrénies systématisées (16). Les schizophrénies du DSM sont essentiellement réparties dans les trois dernières familles, et les troubles bipolaires s'étendent sur les 4 premières. Malheureusement ces travaux sont peu connus, et aucun ouvrage n'en faisait la synthèse et la nosographie comparative avec les systèmes internationaux. J'ai donc effectué ce travail, qui est publié sous la forme d'une monographie. Je participe à sa diffusion sous la forme de cours et de symposium. Dans les travaux en cours et plus encore dans le futur, je m'attacherai à comparer le modèle médical catégoriel (classique, et WKL) au modèle dimensionnel qui sera de mise dans les prochaines éditions des classifications internationales.

Plus des deux tiers des patients ayant participé à mes études répondent au diagnostic de psychose cycloïde. Il s'agit de formes de bon pronostic dans le sens qu'elles ne s'accompagnent pas de symptômes résiduels. La ré-analyse de données comportementales sur la perception de la simultanéité montre par ailleurs que ce groupe se différencie significativement du groupe de patients présentant une schizophrénie non systématisée.

Plus récemment, l'analyse de deux sous-entités, les psychoses cycloïdes et les paraphrénies affectives (une forme de schizophrénie non-systématisée), nous a permis de mettre en évidence une double dissociation entre ces deux groupes sur le plan des structures disconnectées. Cette étude a démontré qu'il était possible de regrouper des effectifs suffisants pour une étude comparant des sous-groupes, une objection souvent élevée à l'encontre de l'utilisation d'une nosographie différenciée. Les résultats s'avèrent aussi très encourageants du fait de l'adéquation entre les structures disconnectées et la symptomatologie de ces deux formes ainsi que par la supériorité explicative de l'approche catégorielle par rapport à l'approche dimensionnelle.

A l'avenir je souhaite étendre cette approche en abordant le problème de l'épisode aigu. Si les observations de l'école de WKL sont exactes, l'épisode pourrait être le signe d'une progression dans la pathologie de certains tableaux cliniques bien spécifiques. L'imagerie, mais aussi la génétique et la protéomique pourraient nous permettre d'identifier les mécanismes physiopathologiques en œuvre dans ces formes. Pour cela, je souhaiterais mettre en place une étude en collaboration avec Jean-Louis Mandel (IGBMC pour la génétique), et Sabin Bahn (Cambridge Angleterre pour les marqueurs plasmatiques). Nous assurerions le recueil des données cliniques et d'imagerie. Les patients seraient évalués en phase aiguë, puis une fois l'épisode résolu. Des témoins et des apparentés compléteront ce recueil de données. Nous

comptons utiliser les mêmes approches que celles mises en place dans notre étude en connectivité pour contraster les modèles catégoriels et dimensionnels.

Sur le plan thérapeutique enfin, nous avons mis au point tout un ensemble de techniques permettant la réalisation d'une stimulation magnétique trans-crânienne de façon ciblée à partir des données de l'imagerie (hallucinations réfractaires et dépressions résistantes). En particulier nous avons mis au point un système de déplacement robotisé de la sonde de stimulation. Les tests de ce système doivent débuter en septembre 2010. Le projet a fait l'objet d'un dépôt de brevet et d'un soutien pour la création d'une entreprise chargée de la commercialisation.

Comme il ne nous sera pas possible d'assurer sur notre propre recrutement la supériorité du déplacement robotisé par rapport au placement manuel, une première étape sera de s'assurer de cette supériorité sur un marqueur. Nous avons choisi d'utiliser l'imagerie pour enregistrer les changements opérés par la rTMS. Chez un même patient seront contrastés les deux approches en croisé. Une imagerie fonctionnelle sera effectuée avant et après chaque condition de stimulation pour évaluer l'impact de celle-ci sur le marqueur choisi (SAM pathologique et régions hypo-actives dans le cas de la dépression).

L'espoir d'une telle démarche est de déboucher sur des avancées significatives en restant conscient que le véritable succès de toute recherche médicale ne se mesure pas à l'aune de la bibliométrie, mais à celle de l'amélioration de la qualité de vie de nos patients.

## Abréviations

ANR	Agence national pour la recherche
ASL	Arterial spin labeling
BOLD	Blood oxygen level dependent
CIM	Classification internationale des maladies
CTR	Sujets contrôles
DTI	Imagerie du tenseur de diffusion
DSM	Diagnostic and satistical manual
EEG	Electro-encephalographie
FLAIR	Fluid attenuation inversion recovery
ICA	Analyse en composante indépendante
IGBMC	Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MCI	Trouble cognitif modéré
MEG	Magneto-encephalographie
LINC	Laboratoire d'imagerie et de neurosciences cognitives
LORETA	Low resolution brain electro-magnetic tomography
LSIIT	Laboratoire des Sciences de l'Images, de l'Informatique et de la Télédétection
MTI	Imagerie du transfert de magnétisation
PA	Paraphrénie affective
PANSS	Positive and negative symptom scale
PC	Psychose cycloïde
PET	Tomographie par émission de positron
PHRC	Projet hospitalier de recherche clinique
PMD	Psychose maniaco-dépressive
PRI	Project de recherche interne
rCBF	Débit sanguin cérébral régional
rTMS	Stimulation magnétique trans-crânienne répétitive
SAM	Spontaneous activity map / mapping
SPM	Cartographie de statistiques paramétriques
T1	Temps de relaxation longitudinal
T2	Temps de relaxation transversal
T2*	Temps de relaxation transversal apparent
TE	Temps d'écho
TMS	Stimulation magnétique trans-crânienne
WKL	Wernicke-Kleist-Leonhard

## Résumé des premiers travaux

Les psychoses sont des affections graves et répandues avec une incidence sur la vie entière de 3% (Perälä *et coll.*, 2007). La nosographie internationale ne reconnaît que deux étiologies majeures : les troubles bipolaires (ex psychose maniaco-dépressive), et les troubles schizophréniques. Mon travail de recherche au sein de l'équipe INSERM U666 a pour objectif de mieux comprendre la physiopathologie de cette dernière et de développer de nouvelles voies thérapeutiques. Mon intérêt s'est porté sur l'étude de l'intégration fonctionnelle (Vercueil & Foucher, 1999), c'est-à-dire l'étude du fonctionnement d'ensemble du cerveau, tout particulièrement sa cohérence chez les patients par rapport aux témoins. Nous pensions que cette dernière pourrait sous-tendre certains symptômes centraux de la pathologie comme les hallucinations ou la désorganisation de la pensée et du comportement. Sur le plan thérapeutique j'ai développé les techniques de stimulations en mettant à profit l'enseignement tiré de mes travaux théoriques.

### Travaux préliminaires

Une grande partie de mon travail consiste à mettre au point différentes techniques d'imagerie, de traitement des données ou de paradigme expérimentaux. Les tests des hypothèses comme les orientations thérapeutiques nécessitent la prise en main de ces techniques, voir le développement de techniques originales. Ces développements ont été menés en collaboration avec le LINC et les ingénieurs du LSIIT.

La diversité des travaux peut donner l'impression d'une activité échevelée. Chacune m'a donné l'occasion de mettre au point ou de valider une technique nouvelle. Pour chacune une application à la schizophrénie semblait envisageable. Certaines ont été abandonnées en raison de trop grosses difficultés de mise en oeuvre, mais pour la plus grande partie, l'application est en cours.

Je fais volontairement l'impasse sur nos balbutiements en IRM fonctionnelle (IRMf), qui n'ont mené qu'à un article de revue en français et une série de posters sur le

problème du bruit et de la puissance, sur les régions les plus artéfactées par le bruit physiologique, sur des algorithmes de traitements multivariés etc... (Diebold, Foucher & Meyer, 2000; Foucher *et coll.*, 1998; Foucher *et coll.*, 1999). J'ai participé au test de trois algorithmes, un premier original dans le traitement du signal IRMf (Faisan *et coll.*, 2005), un second sur la segmentation des arbres vasculaires de l'encéphale (Passat *et coll.*, 2007), et un troisième de parcellisation en vue d'une étude de la connectivité (Karkar *et coll.*, 2009). J'ai pu mettre ces connaissances au service de la réalisation d'études IRMf sur la vision (Boucart *et coll.*, 2000; Pins *et coll.*, 2004). Enfin j'ai mené une étude en IRMf sur la mémoire chez le sujet sain. Mais elle n'était que la reproduction de travaux déjà publiés, et après plusieurs tentatives, nous avons renoncé à sa publication.

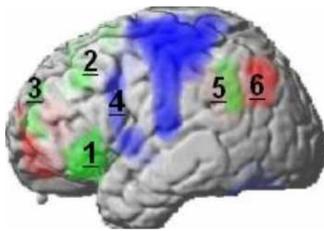
### **Travaux en IRMf sur la mémoire autobiographique**

Notre équipe a développé une expertise sur la mémoire dans la schizophrénie. L'étude de la mémoire autobiographique, en raison de son lien avec la construction de la personnalité, est tout particulièrement intéressante à étudier dans cette pathologie. J'ai donc proposé une tâche originale par son caractère "écologique", c.-à-d. proche des conditions d'utilisation de notre mémoire autobiographique en condition naturelle : feuilleter l'album de famille. Des photos issues de l'album de famille étaient présentées mélangées à des photos appariées, issues de l'album de famille d'autres participants. Le paradigme reprenait celui en bloc-event détaillé précédemment pour dissocier les activités cérébrales en lien avec l'état préparatoire, de celles qui sont liées à la reconnaissance d'un événement vécu. L'idée était que les patients pouvaient différer des témoins soit lors de la reconnaissance de l'évènement en lui-même, soit déjà lors de la phase préparatoire. Dans le dernier cas, cela aurait signifié que les mauvaises performances découlaient d'une mauvaise préparation, mais pas véritablement de mauvaises performances mnésiques elles-mêmes.

Enfin, alors que dans certains blocs le sujet devait répondre, dans d'autres le sujet observait passivement les photographies. L'objectif était de dissocier des activités frontales en lien avec la gestion de la mémoire autobiographique, des activités liées au monitoring de la réponse. Jusqu'à présent ces activités préfrontales sont interprétées comme un monitoring de la mémoire. Or nos travaux précédents avaient

mis en évidence que ces mêmes régions s'activaient lorsque le sujet devait détecter une cible quelle que soit sa nature (Foucher *et coll.*, 2004).

Les résultats ont été sans appel : les régions préfrontales ne présentaient une augmentation de leur activité en lien avec la reconnaissance d'un événement ancien QUE lorsque le sujet devait répondre, autrement dit que lorsque le stimulus était traité comme une cible (régions en vert, figure 1). Dès lors que le sujet n'avait qu'à observer, le cortex préfrontal ne réagissait pas plus aux photographies personnelles qu'à celles qui n'évoquaient aucun souvenir. En revanche la région orbito frontale latérale et médiane semblait importante dans la reviviscence de l'événement quelle que soit la tâche effectuée.



*Figure 1 : Les régions en bleu sont impliquées dans la réponse quelle qu'elle soit. En rouges : reconnaissance d'un souvenir autobiographique. En vert : interaction entre le fait de répondre et de reconnaître.*

Pour ce travail, j'ai encadré Julien Detour, un étudiant en pharmacologie qui effectuait un stage de DEA en neurosciences.

Ce travail a été présenté sous forme de poster et obtenu le prix de la Société de Neurologie de langue française (Detour *et coll.*, 2005). L'article est soumis. Alors que l'idée initiale était de réaliser cette tâche avec des patients, nous avons préféré y renoncer en raison de sa lourdeur. En effet, la nécessité d'adapter les stimuli sujet par sujet rend cette approche peu séduisante dans l'étude de grand groupe comme c'est l'usage dans les études patients-témoins.

### **Effets de l'environnement IRM sur la cognition**

J'ai pu régulièrement constater une augmentation des temps de réponse lorsque les participants réalisaient une tâche dans la machine par rapport à une situation de test classique, et ce quelque soit la tâche. J'ai voulu d'une part valider cette observation par une étude spécifique et déterminer la part attribuable à la position allongée, au bruit, au champ magnétique statique et aux commutations de gradients. J'ai obtenu un financement par un PHRC régional pour mener à bien ce projet. Ce travail a été effectué en collaboration avec le Mr André Dufour et Mr Daniel Gounot du LINC. Pour

la réalisation de cette expérience, j'ai encadré Mlle Marie Calderoli pour son stage de Master 2.

Les résultats chez 30 sujets ont confirmé les observations : les temps de réponse sont très significativement allongés en situation d'IRMf par rapport à la situation de test classique (+ 70 ms soit un temps de réaction allongé de + 35%,  $p < 10^{-5}$  pour chacun des tests). Seuls les facteurs "environnement" (position allongée dans un environnement IRM simulé sans bouger) et "champ magnétique fixe" expliquent ce décrochage, ce dernier étant responsable d'environ 70% de la modification. De plus seul le facteur "champ magnétique fixe" entraîne un allongement de l'intervalle de temps nécessaire à la perception d'un décalage temporel entre deux stimulations lumineuses suggérant un effet propre sur l'intégration temporelle (cf. figure 2).

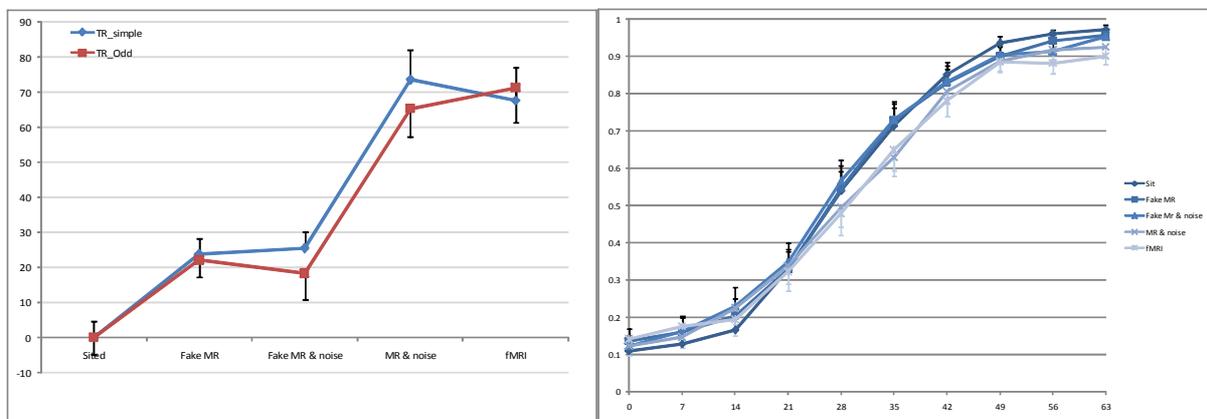


Figure 2. A gauche, l'augmentation des temps de réponse dans une tâche de détection simple (bleue) et discriminante (rouge) en fonction de la condition. Seuls l'environnement (sited vs fake MR) et le champ magnétique (Fake MR + noise vs true MR + noise) ont un effet. A droite, dans la tâche de détection de la simultanéité, la courbe de réponse psychométrique est décalée vers la droite en lien avec un effet du champ magnétique fixe.

Nous avons voulu mener une expérience contrôle en faisant varier de façon paramétrique l'intensité du champ magnétique fixe ( $n = 20$  sujets). Alors que dans la première expérience le bruit des gradients ne permettait pas l'utilisation de stimuli auditifs, nous pensions pouvoir étendre nos observations à ce type de stimulation. Tel ne fut pas le cas, les temps de réponse ne variaient pas en fonction du champ magnétique.

Il devenait logique d'entreprendre une nouvelle expérience paramétrique en modalité visuelle, tout en changeant totalement le matériel de stimulation par rapport à la première expérience, pour être certain qu'il ne s'agissait pas d'un artefact ( $n = 20$ ). Nous avons intégré la mesure du seuil critique de fusion, avec

l'hypothèse que l'effet était principalement rétinien. Nous avons alors observé à nouveau un effet du champ magnétique, et nous avons pu déterminer que le ralentissement des temps de réponse et d'augmentation du seuil critique de fusion était proportionnel au champ magnétique fixe. Ceci nous a conduit à redécouvrir une littérature quelque peu oubliée des années 1970 ayant déjà montré des déformations structurales et des modifications de la physiologie des bâtonnets lors de leur exposition à des champs magnétiques fixes. Cet effet est sans doute en lien avec les propriétés magnétiques de la rhodopsine, une propriété qu'utilisent les oiseaux migrateurs pour connaître leur orientation par rapport au champ magnétique terrestre (leur magnétosensibilité venant de leurs yeux).

Ce travail de deux ans vient d'arriver à sa conclusion et est actuellement soumis.

### **Analyse en EEG-MEG : du verrouillage en phase à l'intégration fonctionnelle**

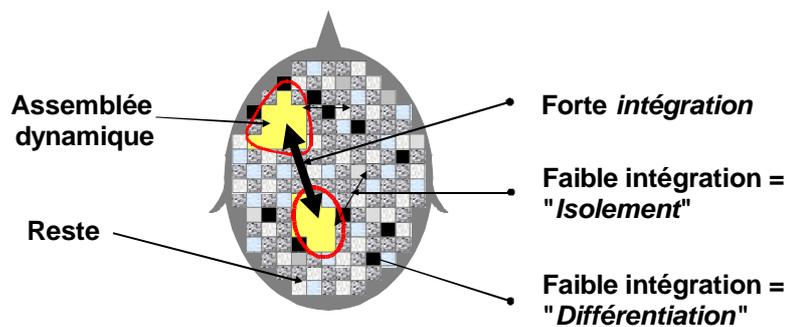
La recherche d'anomalies de la synchronisation dans la schizophrénie est une hypothèse qui a guidé mon travail de longue date. Celle-ci avait été exposée dans une lettre au Lancet (Vercueil & Foucher, 1999). Nous rebondissons sur un article sur les mouvements anormaux proposant le rôle des synchronies dans la bande gamma au cours de la maladie de Parkinson (Brown & Marsden, 1998). Le titre modifié sans préavis par l'éditeur de la revue ne permet malheureusement pas d'en imaginer le contenu. Nous étions partis du cas d'un patient du Dr Laurent Vercueil (CHU Grenoble) pour proposer l'hypothèse d'une anomalie des synchronies gamma dans la schizophrénie.

L'année du DEA en neuropsychologie effectuée au sein de l'équipe du regretté Francisco Varela, m'a permis de prendre en main la programmation du traitement de la puissance et du verrouillage de phase en EEG et en MEG. On dit que deux signaux sont verrouillés en phase s'ils entretiennent entre eux un décalage de phase constant sur un intervalle de temps donné. Il s'agit d'un concept plus général que celui de synchronie que l'on utilise classiquement. Ce dernier correspond à un verrouillage de phase à délai zéro, autrement dit les deux signaux oscillent de concert, aucun n'étant en avance par rapport à l'autre.

J'ai implémenté différentes façons de traiter le signal pour en extraire une valeur correspondant au verrouillage de phase. Cela a permis de comparer les méthodes, ce qui a donné lieu à une publication (Le Van Quyen *et coll.*, 2001). Des résultats préliminaires sur une étude en MEG ont été présentés en poster (Foucher, Soufflet & Varela, 2001), et j'ai publié un article de revue sur le sujet, appliqué au domaine de l'épilepsie (Foucher, 2001b).

Ces mesures sont effectuées entre paires de capteurs, ce qui rend difficile une appréciation globale du niveau de cohérence. Je me suis donc inspiré d'un travail théorique de Giulio Tononi proposant des instruments originaux permettant une appréciation du fonctionnement d'ensemble (Tononi, McIntosh, Russell & Edelman, 1998). Cet instrument étant central dans une série de travaux ultérieurs il est brièvement développé ici.

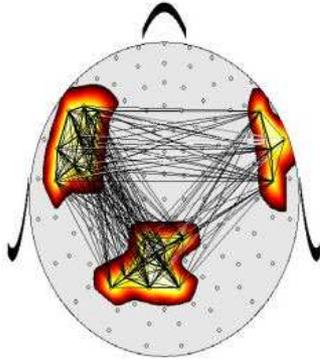
Figure 3



Tononi part d'une hypothèse : les régions responsables d'un traitement cognitif sont fonctionnellement connectées entre elles de façon étroite. A l'inverse, elles sont faiblement connectées avec les autres aires du système pour ne pas être parasitées. L'ensemble qui interagit fortement est appelé "l'assemblée dynamique", alors que les autres régions constituent ce que nous avons appelé le "reste" (cf. figure 3). Le qualificatif de "dynamique" aurait tout aussi bien pu s'appliquer au reste, puisqu'il signifie que d'instant en instant, l'assemblée évolue au gré de la tâche à accomplir. Ma thèse de médecine a été l'occasion de me familiariser avec cette théorie et de l'appliquer (Foucher, 2001a).

Le verrouillage de phase mesure le niveau de connectivité fonctionnelle entre deux capteurs. Il peut donc servir de base à l'estimation de l'assemblée dynamique et du reste (dynamique). J'ai implémenté ce nouvel algorithme, pour l'utiliser sur les

données que j'avais acquises sur la MEG de Rouffach chez 8 sujets sains durant une tâche de génération de verbes.



*Figure 4 : Les parties en couleurs chaudes correspondent à l'assemblée dynamique. Les traits qui unissent les plots sont d'autant plus noirs que le délai s'approche de 0. On constate qu'il n'y a quasiment pas de verrouillage en phase avec délai.*

Il a ainsi été possible de mettre en évidence une assemblée dynamique reproductible chez les 8 sujets étudiés. Celle-ci présentait de plus une distribution spatiale qui variait en fonction de la tâche à effectuer, et ce, de façon compatible avec le corrélat fonctionnel qu'on leur connaît en IRMf. Enfin il a été possible de montrer que cette assemblée dynamique fonctionnait en synchronies, c.-à-d. qu'il n'y avait aucun décalage de phase entre différentes régions distantes de plusieurs centimètres, et donc entre lesquelles les temps de conduction sont d'une bonne dizaine de millisecondes (cf. Figure 4). Ce travail fait parti de ma thèse de sciences (Foucher, 2007b). L'article est en cours de soumission.

### **Les travaux en IRMf-EEG : la P300 et les systèmes attentionnels**

L'attention et la vigilance sont des facteurs importants de l'intégration fonctionnelle. Ils contribuent à préserver une bonne différenciation entre l'assemblée dynamique et le reste. J'ai donc mis au point une technique permettant de les étudier.

Pour cela, avec Daniel Gounot et Hélène Otzenberger, nous avons développé les enregistrements IRMf-EEG couplés, et nous étions les premiers à le faire en France à cette époque. J'ai programmé et testé des algorithmes originaux pour traiter les signaux.

Une première série d'articles s'intéressait à la P300 (Foucher *et coll.*, 2003; Otzenberger *et coll.*, 2005). La P300 est un potentiel bien connu des électrophysiologistes qui apparaît après chaque événement rare mêlé à une série de stimuli fréquents. Il reflète la composante automatique d'orientation de l'attention en fonction de la pertinence des stimuli. Dans la littérature, il semblait y avoir une

incohérence. Dans le cas d'un distracteur rare, la P300 était plus ample que s'il s'agissait d'une cible (à signaler ou à compter). Bien que la même tâche n'ait été utilisée que par quelques études en IRMf, dans ce cas, l'inverse était observé : les événements cibles entraînaient un signal IRMf plus ample que les distracteurs rares.

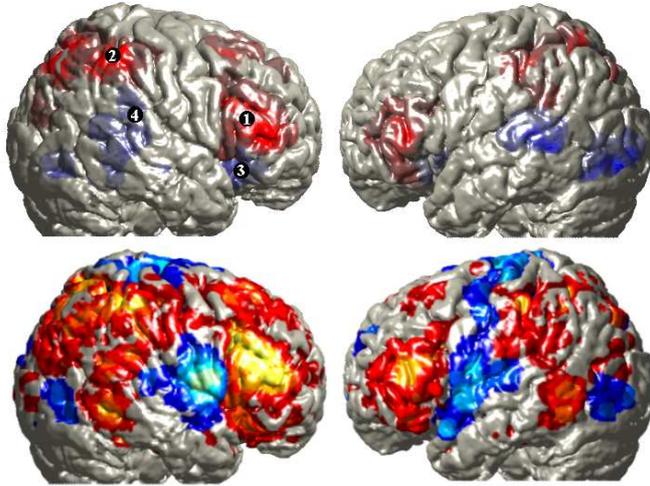
Nous nous trouvions donc face à une réactivité opposée de ces deux paramètres servant à mesurer l'activité cérébrale. L'enregistrement couplé permettait de s'assurer que le contexte ne jouait aucun rôle dans cette différence de réactivité.

L'expérience nous a permis de reproduire la réactivité inverse de ces deux mesures (potentiel évoqué et BOLD) chez l'ensemble des 5 sujets sains. Nous avons pu aussi déterminer que les oscillations synchrones, mesurées par les variations de puissance et de synchronie, présentaient une réactivité similaire à celle de l'effet BOLD. Cette observation est venue s'ajouter à celles préliminairement effectuées chez l'animal montrant une corrélation entre l'amplitude de l'effet BOLD et les oscillations des champs de potentiels locaux (Logothetis *et coll.*, 2001).

Les algorithmes que j'ai mis au point dans le cadre de cette expérience ont été validés et comparés à d'autres déjà publiés (Otzenberger *et coll.*, 2007). Nous avons montré leurs avantages dans l'élimination des artefacts d'électrocardiobiographie, un artefact apparaissant lorsque les enregistrements sont effectués dans un aimant.

Dans un second temps, nous avons directement abordé la problématique de l'attention et de l'éveil cortical (Foucher *et coll.*, 2004). Ce travail allait permettre l'introduction de deux techniques nouvelles : l'analyse de l'EEG sur le signal entier, c.-à-d. durant la commutation des gradients, mais aussi le paradigme en bloc-event. Ce dernier permet de séparer des composantes cognitives habituellement confondues aussi bien sur le plan de l'acquisition que sur celui de l'interprétation des données. Par exemple, nous imaginions que demander à un sujet d'appuyer sur un bouton lorsqu'il apercevait un 'X' pendant une période définie, en comparaison avec une période de repos allait mettre en évidence un réseau impliqué dans la détection. Le problème est légèrement plus compliqué que cela. L'interprétation de nos premières données nous a conduit à prendre en compte toute une partie le plus souvent occultée : l'état dans lequel se trouve le sujet non pas lorsqu'il traite un événement, mais lorsqu'il se prépare à le traiter. Dans l'exemple ci-dessus, l'émergence d'un événement rare induit l'activité d'un système d'orientation

automatique de l'attention. Mais l'état d'attente, de préparation à l'action dans lequel se trouve le sujet dans les intervalles, active un système d'orientation volontaire (ou contrôlée) de l'attention reposant sur des réseaux très différents.



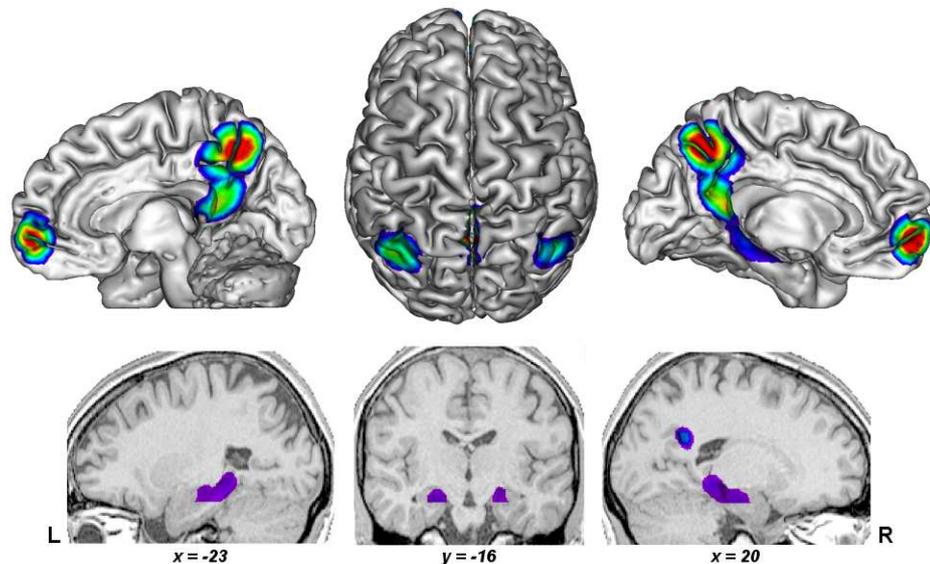
*Figure 5 : Ligne du haut, les régions en rouge correspondent au réseau d'orientation volontaire de l'attention. En bleu le réseau automatique. Rang du bas : en rouge les modulations positives par la vigilance, en bleu les négatives*

Nous désirions savoir quel système était affecté par les fluctuations de l'éveil cortical. Les ondes lentes, entre 5 et 9 Hz, reflètent cet état d'éveil. Nous avons donc enregistré le signal EEG durant le temps pendant lequel les 8 sujets effectuaient la tâche. Parmi les différentes conclusions, nous avons pu montrer que le système le plus affecté par les fluctuations de l'éveil était le réseau d'orientation volontaire de l'attention (cf. superposition des deux cartes sur la figure 5). À l'inverse le système d'orientation automatique y était virtuellement insensible. Pour autant, les performances étaient modifiées par l'état d'éveil cortical des sujets : plus les sujets étaient éveillés, plus ils répondaient rapidement. Dès lors que l'éveil ne semblait pas affecter le système d'orientation automatique, comment pouvait-il affecter les performances ? Une analyse de la causalité (modèle d'équations structurelles), a permis de démontrer que le réseau d'orientation volontaire de l'attention mettait les régions visuelles dans un état de pré-activation. Ceci permettait aux aires visuelles de traiter plus efficacement l'information entrante, d'où le raccourcissement des temps de réponses.

## L'imagerie IRMf-SAM

J'ai été attiré très tôt par les techniques exploratoires de l'analyse de données IRMf, qui sont par nature une forme d'étude de l'intégration fonctionnelle. Mes premiers résultats en clustering et en analyse en composante principale avaient été décevants (Diebold *et coll.*, 2000). J'ai pu utiliser un algorithme nouveau pour développer l'IRMf – SAM (pour spontaneous activity mapping). Cette technique basée sur l'utilisation de l'analyse en composante indépendante (ICA) permet de mettre en évidence des réseaux spontanément inter-actifs, c.-à-d. présentant une activité intégrée durant une période de repos en l'absence de tout paradigme, c.-à-d. une activité cérébrale spontanée. Dans la littérature internationale, le réseau dit "par défaut" a retenu l'essentiel de l'attention. Il porte son nom suite aux travaux de Marcus Raichle et coll. qui avaient observé qu'il se désactivait quelque soit la tâche d'activation (Raichle *et coll.*, 2001). Il comprend des régions classiquement impliquées dans la mémoire épisodique et/ou autobiographique (cf. figure 6).

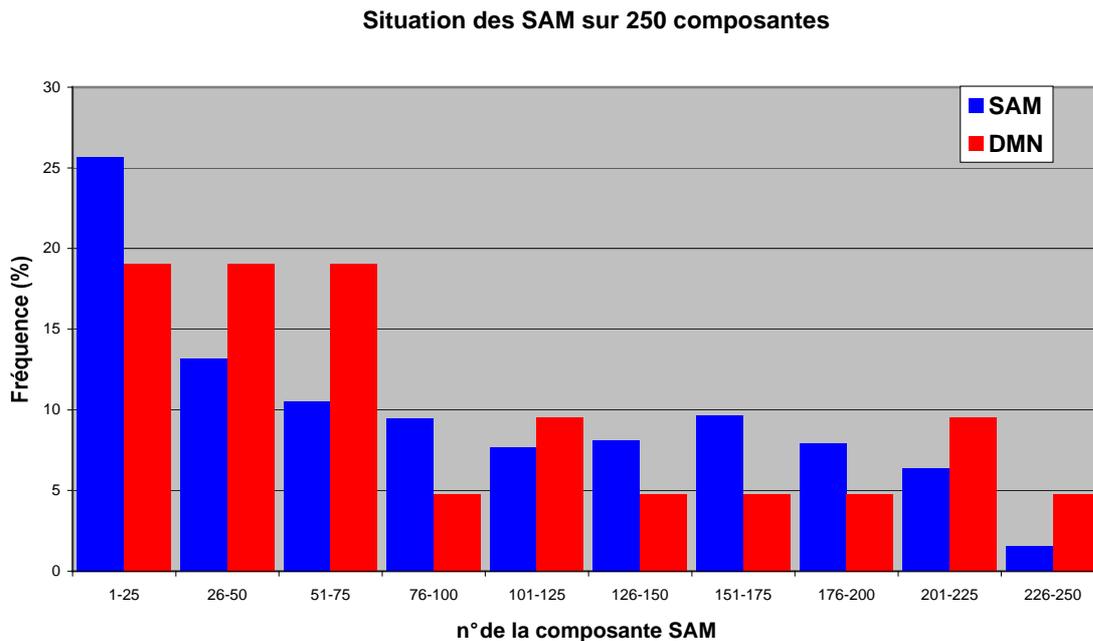
Figure 6



### ***Plus le nombre de composantes est élevé, plus on sort de SAM***

Bien d'autres réseaux sont mis en évidence, d'autant plus que le nombre de composantes demandées est important. Dans la littérature internationale, il est d'usage de ne travailler que sur un petit nombre de composantes (moins d'une vingtaine). Malheureusement, la plupart correspondent à du bruit. J'ai dès le départ entrepris de travailler avec le plus grand nombre de composantes possible et la limite actuelle de 250 est surtout liée à des contraintes pratiques dues au temps de calcul.

Il fallait donc démontrer l'intérêt de travailler avec un tel nombre de composantes. Ainsi avec Daniel Roquet, un étudiant que j'ai encadré pour son Master, nous avons démontré que les SAM (cartes d'activité spontanée) ne sortent pas forcément dans les premières composantes, c.-à-d. celles dont la variance explicative est la plus forte. Bien au contraire, certaines SAM n'ont qu'une variance explicative assez faible, ne les faisant sortir que dans les toutes dernières (au delà des 200 composantes, cf. figure 7).



*Figure 7. Histogramme de fréquence des composantes SAM en fonction du nombre de composantes explorées (en bleu). Position de la composante par défaut. Les deux distributions ne sont pas significativement différentes. Travail réalisé chez 30 sujets sains.*

### **La méthode de sélection manuelle des SAM est reproductible**

Sélectionner le réseau par défaut ne pose pas de problème. Sa configuration spatiale le rend facilement reconnaissable au point de pouvoir le sélectionner sur la base d'un patron prédéfini. Il en est tout autrement des autres qui requièrent encore une sélection manuelle par reconnaissance d'une configuration compatible avec une activité cérébrale en écartant les composantes correspondant à du bruit. Cette méthode bien qu'admise dans la littérature n'avait pas fait la preuve de sa reproductibilité. Ainsi après avoir formé deux "juges" (Mme Pham et Mr Roquet), nous avons évalué leur concordance. Avec un kappa à 0.87 (classification de 250

composantes x 30 individus, soit identique à 98,5%), cette concordance est excellente ce qui permet d'utiliser cette approche pour la suite des travaux, faute de méthode automatique.

Ces deux derniers travaux ainsi que les critères de sélection des SAM ont été un des aspect du mémoire de Daniel Roquet et sont soumis pour publication.

### ***Vers la quantification des SAM***

La quantification de l'activité d'une SAM serait intéressante pour pouvoir déterminer sa normalité ou non. Ainsi dans la maladie d'Alzheimer, le réseau par défaut est celui qui présente le plus important hypo-métabolisme en PET. Pourrait-on le quantifier en SAM ?

Dans une étude chez 30 sujets sains, j'ai tenté de corrélérer le niveau d'activité de deux réseaux a des performances cognitives mesurées en dehors de la machine, juste après le test. Ce faisant, nous utilisons la méthode des corrélations cognitives avec les SAM comme elles ont été utilisées en PET au glucose. Le premier était le réseau par défaut, le second était le réseau impliqué dans la mémoire de travail sur matériel verbal. L'implication de ces différents réseaux dans les tâches suscitées a dans un premier temps été validée sur un petit nombre de sujets par une approche IRMf soustractive classique (cf. plus loin).

La technique de quantification repose sur la variance explicative de chaque SAM relativement à l'ensemble des SAM. Elle nécessite donc de minimiser l'activité cérébrale non prise en compte et n'est robuste qu'en utilisant le plus grand nombre de composantes possibles.

Nous avons pu montrer que l'activité du réseau "par défaut" était corrélée avec les performances en mémoire épisodique en dehors de la machine. De même l'activité du réseau de mémoire de travail était corrélée avec l'empan verbal testé après l'acquisition. Il n'y avait pas de corrélation croisée, reproduisant ainsi le principe d'une "double dissociation" cognitive.

Ce résultat contribue aussi à démontrer que ces réseaux spontanément actifs ne correspondent pas à des phénomènes vasculaires passifs tel que cela avait pu être envisagé. Bien au contraire, cela semble correspondre à une véritable activité spontanée, d'où l'acronyme SAM (cartographie d'activité spontanée). Ce travail est en cours de soumission.

Mais la quantification des activités spontanées par cette technique n'est que relative. Une caractéristique rendue obligatoire par le type d'imagerie basé sur le BOLD que nous avons utilisé. Nous verrons plus loin les développements récents que nous avons effectués en utilisant une imagerie quantitative, l'imagerie par marquage de spin artériels ou ASL (arterial spin labeling).

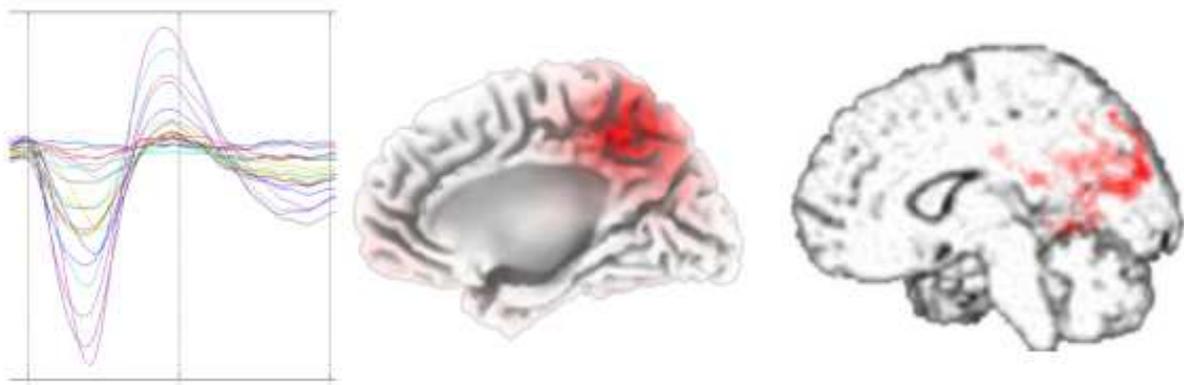
***Voir les réseaux pathologiques : De l'EEG-IRMf à l'IRMf SAM, pour le dépistage des foyers épileptiques***

Nous n'avons envisagé jusqu'à présent que deux de ces réseaux. Mais serait-il possible de mettre en évidence des activités spontanées anormales ?

La mise au point de l'IRMf-EEG nous avait orienté vers l'épileptologie. Nous avons effectué une étude sur 5 jeunes patients souffrant d'une épilepsie partielle idiopathique de l'enfant. Cela a été l'occasion de co-encadrer Mme San?drine Favret-Peter, une interne en pédiatrie qui a effectué son DEA de neurosciences sur ce thème.

Les résultats ont été prometteurs, puisque chez les 4 enfants ayant présenté une activité EEG anormale durant l'enregistrement, il a été possible de détecter les 5 foyers (un enfant en avait 2).

Cette étude m'a donné l'occasion de valider la technique de l'IRMf – SAM sur les activités pathologiques. Dans tous les cas, il a été possible d'identifier une carte d'activité spontanée anormale par foyer épileptique. Ces cartes d'activité spontanée avaient été sélectionnées à l'aveugle, sans connaissance de la position du foyer sur le simple fait qu'elles différaient significativement des cartes observées chez les 30 sujets normaux. À chaque fois les positions correspondaient (cf. figure 8). Cette étude apporte une démonstration du potentiel de l'IRMf-SAM dans la détection d'activités cérébrales anormales.



*Figure 8 : exemple de foyer chez un enfant. A gauche, pointes moyennées. Au centre, foyer supposé reconstruit en LORETA. A droite, SAM anormal.*

Cette technique peut s'appliquer à toute activité EEG anormale, et tout particulièrement aux anomalies observées au cours des premières années d'une schizophrénie (cf. plus bas).

### **L'IRMf SAM, pour le bilan localisateur pré-rTMS des régions impliquées dans les hallucinations - reproductibilité**

Nous avons débuté dès 2003 un travail utilisant l'IRMf pour localiser les régions sous-tendant les hallucinations dans le but de les traiter par stimulation magnétique trans-crânienne répétitive (rTMS) sous contrôle d'un neuronavigateur. Le problème est la grande variabilité des résultats IRMf d'une session à l'autre qui n'allait pas faire exception pour l'étude des hallucinations. Or planifier un geste sur l'imagerie requiert de limiter le nombre des faux positifs tout en ayant le moins possible de faux négatifs. Pour contourner l'obstacle nous avons pensé répliquer l'étude IRMf suffisamment pour en réduire la variabilité. L'utilisation de l'ICA a bouleversé la donne puisqu'elle donnait des résultats nettement plus reproductibles d'une session à l'autre que l'approche SPM classique. Nous avons donc quantifié cette reproductibilité par un coefficient de Fleiss, qui est l'équivalent d'un kappa généralisé au cas de plusieurs juges. Les juges étaient ici les sessions IRMf (de 2 à 8 en fonction des sujets) et nous comparions les résultats à l'échelle du voxel. Après recalage entre les différentes sessions, les cartes statistiques étaient seuillées à  $z = 1.6$  et nous voulions voir dans quelle mesure les deux techniques donnaient les mêmes voxels comme significatifs. Avec ou sans lissage préalable, l'analyse SPM, réalisée sur la base des appuis des sujets, avait un coefficient de Fleiss moyen de 0.08. Les cartes

ICA sélectionnées automatiquement par leur corrélation temporelle avec les appuis fournis par le sujet, avaient un coefficient de Fleiss de 0.38, significativement plus élevé pour les 6 sujets ( $p < 0.002$ , cf. figure 9).

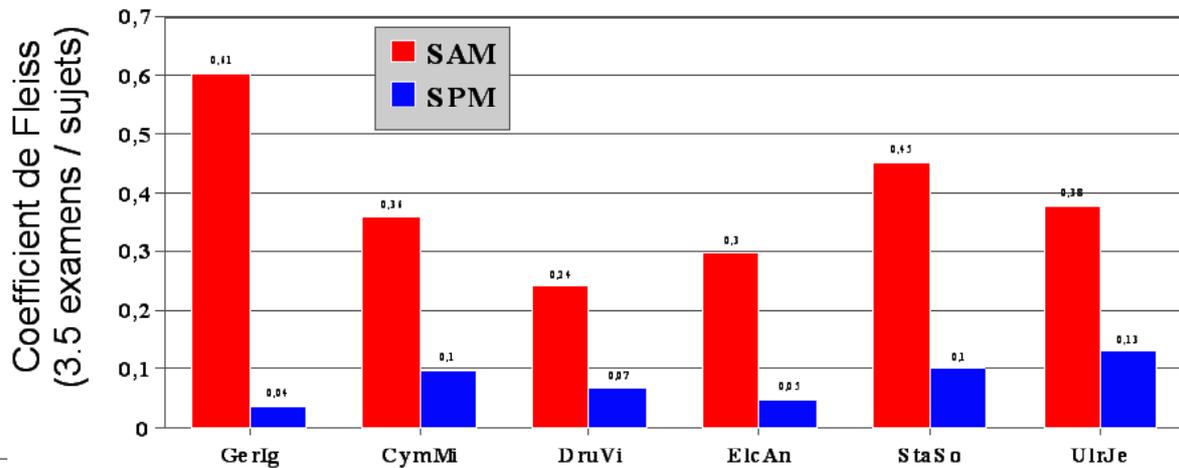


Figure 9.

Bien que ce kappa montre un accord modéré, il faut se rappeler qu'il est évalué à l'échelle du voxel, ce qui est en dessous du volume stimulé avec la TMS. Cela place néanmoins l'ICA comme la technique de référence pour le bilan prélocalisateur avant rTMS. L'article est en préparation.

### ***Déterminer les SAM en rapport avec les hallucinations en l'absence d'information donnée par le sujet***

De nombreux patients présentant des hallucinations réfractaires ne sont pas capables de signaler efficacement le début et la fin de leurs hallucinations. Pourrait-on se contenter d'une approche SAM ? C'est le pari que font Renaud Jardri et coll. à Lille où ils ont entrepris d'imager systématiquement chaque patient halluciné par une imagerie de repos.

Nous avons d'abord voulu nous assurer qu'au cours d'une imagerie de repos, la même carte d'activation était mise en évidence que lorsque les patients signalaient leurs hallucinations. Les mêmes sujets que précédemment ont aussi bénéficié d'une IRM durant laquelle il ne leur était pas demandé de signaler leurs hallucinations. Le kappa entre les composantes ICA corrélées avec l'appui des sujets et la SAM qui leur correspondait le plus était de 0.4. Nous nous étions bien entendu assurés que les patients avaient bien halluciné pendant l'imagerie de repos. Cela montre la

robustesse de la composante corrélée aux hallucinations qui n'est pas modifiée par la nécessité de les signaler, et assure la possibilité de les capturer par une simple imagerie au repos.

Ces résultats ont même été confortés chez un patient passé dans l'IRM après la disparition de ses hallucinations. La composante anormale avait de même disparu, remplacée par une autre composante qui n'impliquait que très partiellement les mêmes régions. Ce travail est en cours de rédaction.

### ***Revenir à la description des SAM normales pour détecter les SAM pathologiques***

Ici la composante liée à l'hallucination est facile à déterminer sur la base des informations fournies par le sujet. Mais dans le cas où le sujet ne peut les signaler, comment être sûr que la composante sélectionnée est bien la bonne. Autrement dit, comment peut-on dépister à l'aveugle des activités anormales ? Nous avons en effet observé chez les sujets sains, des SAM très proches de celles impliquées dans les hallucinations. Mais le cas du patient décrit plus haut nous incite à penser que ces SAM sont différentes. Et au-delà des hallucinations, pourraient-on détecter des activités spontanées anormales en rapport avec d'autres symptômes comme les ruminations, les obsessions etc... pour leur proposer un traitement par rTMS ?

Pour cela il faudrait mieux connaître les SAM normales. Très peu d'auteurs se sont attaqués à cette description et toujours en favorisant une approche ICA multi-sujet. Or nous cherchons à décrire les différents réseaux à l'échelle du sujet pour pouvoir prédire chez un sujet donné que l'une ou l'autre SAM est pathologique.

Pour cela j'encadre la thèse de de Daniel Roquet, qui fait suite à son travail de mémoire dans lequel il a pu reproduire les réseaux déjà décrits dans la littérature et en décrire un nouveau (cf. figure 10). Cette première approche est encore très grossière et la thèse qui a débuté en 2010 a pour objectif de l'affiner. Nous travaillons déjà sur un échantillon de 60 sujets que nous espérons étendre à 200 de tous âges.

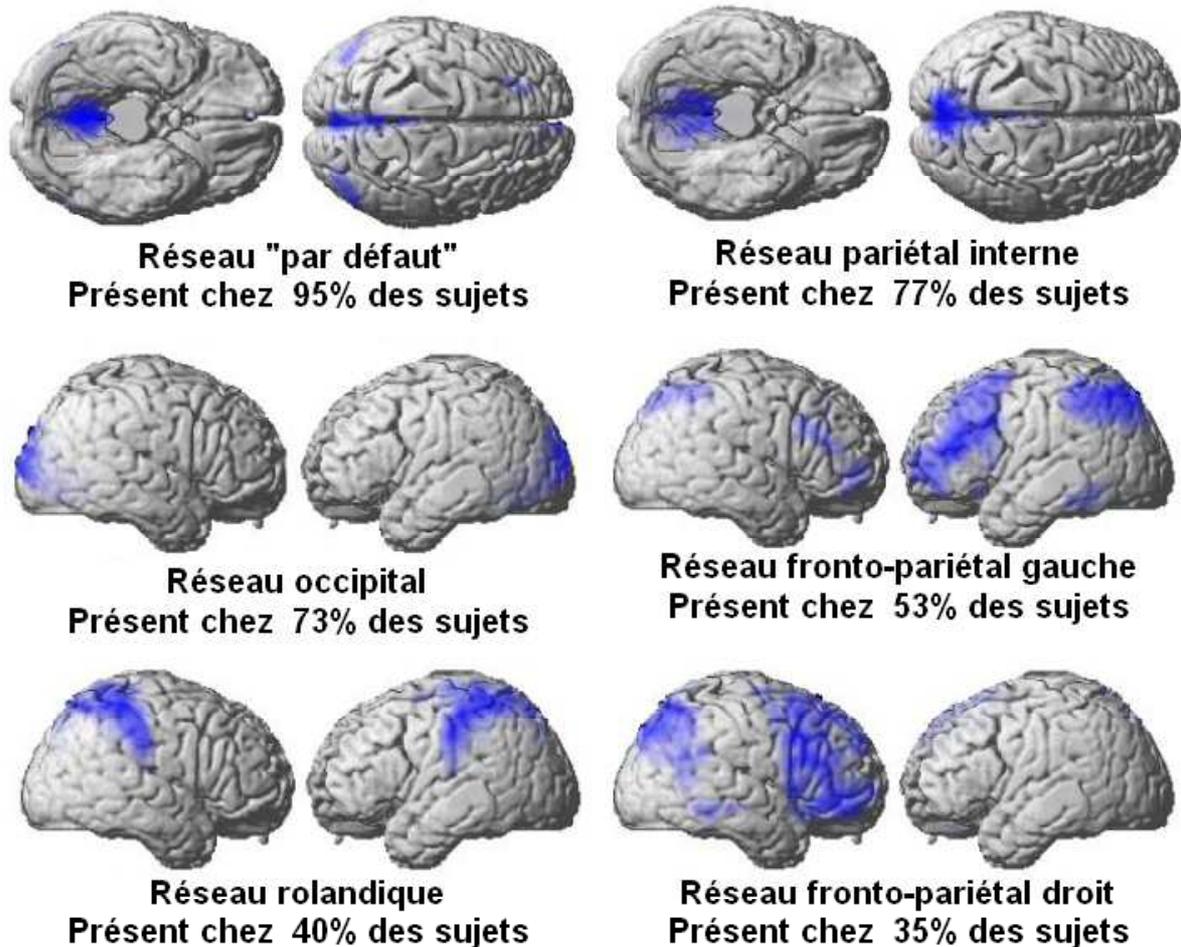


Figure 10.

### **L'imagerie par marquage de spin artériel (ASL)**

Le problème de l'imagerie BOLD est qu'elle ne peut imager qu'un symptôme qui varie au cours de la session d'IRM. Or certains symptômes sont continus, comme une tristesse de l'humeur. Dans ce cas, il faut pouvoir utiliser une technique dont le signal n'est pas que relatif, mais absolu. Avec l'arrivée du nouvel IRM 3T Siemens Verio, nous avons accès à l'imagerie ASL en mode pulsé. Cette dernière rend possible le calcul du débit sanguin cérébral régional (rCBF).

### **Calcul corrigé du rCBF**

Malheureusement l'algorithme implémenté par Siemens ne prend pas en compte les effets T2\* dans son calcul. Ceci entraîne des résultats d'autant plus erronés que le temps d'écho est long. Or comme nous le verrons plus loin, il est possible de combiner l'ASL avec l'imagerie BOLD, à condition d'en augmenter le TE. Il nous fallait

corriger la formule pour prendre en compte les effets du temps apparent de relaxation transversale.

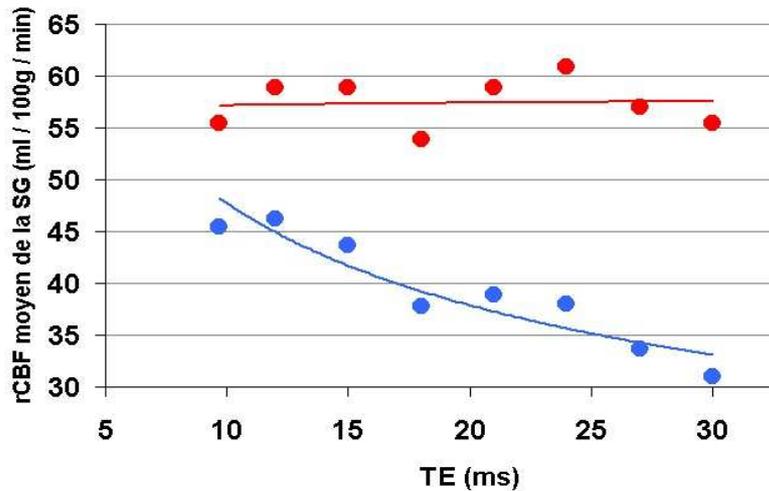


Figure 11. Les points indiquent le rCBF moyen calculé à partir du signal ASL chez un même sujet selon l'algorithme de Siemens (en bleu) ou selon la version corrigée que nous avons implémentée (en rouge). On constate que l'algorithme corrige non seulement l'effet du TE, mais nous donne des résultats beaucoup plus proches de la réalité pour le rCBF (normalement  $\sim 60$  ml / 100g / min).

Cette correction a été validée chez 15 sujets sains (voir exemple figure 11). Ce travail est soumis pour publication. Nous comptons optimiser les données par une estimation du T2\* de la substance grise sujet par sujet (travaux en cours).

### **Quantifier les SAM en utilisant l'ASL**

Nous retrouvons la problématique de la quantification des cartes SAM. Une première approche aurait pu être d'utiliser l'ICA sur le signal ASL. La littérature était encourageante puisque Zou et coll. (2009) avaient sorti des résultats sur le réseau par défaut. Malheureusement nos propres études ont montré qu'il s'agissait d'un artefact lié à leur algorithme de calcul du signal ASL. En effet, leur technique d'acquisition avec un TE long pondérait très fortement leur signal en effet BOLD et leur technique d'extraction du signal ASL dite de "soustraction par l'entourage" laissait persister la dérivée de ce signal sur lequel l'ICA retrouvait le réseau par défaut. Nous avons démontré cela de deux façons : premièrement en montrant qu'il devenait impossible de retrouver le réseau par défaut en diminuant l'effet BOLD (en réduisant le TE), et deuxièmement en montrant que l'on reproduisait les mêmes résultats SANS signal ASL. Ceci nous a conduit à explorer les différentes pistes de

correction et comparer les différents algorithmes dont les résultats sont en cours de rédaction.

Actuellement nous travaillons sur d'autres pistes pour calculer le niveau d'activité de chaque SAM.

***Les questions qu'il nous reste à résoudre par la suite sur l'ASL***

Des travaux sont en cours pour essayer de déterminer les paramètres optimaux de l'acquisition ASL permettant de maximiser le rapport signal / bruit. Nous recherchons aussi à l'améliorer par des techniques de nettoyage du signal avant calcul du signal ASL. Enfin nous menons une étude pour estimer les variations physiologiques de la perfusion cérébrale chez un même sujet.

## **Applications à la problématique des psychoses**

### **Étude de la mémoire en imagerie fonctionnelle chez le patient schizophrène**

Deux formes de mémoire à long terme sont mises en jeu dans les tâches de reconnaissance : 1) la remémoration, lors de laquelle l'information est accessible dans son contexte d'encodage, permettant une véritable reviviscence de l'évènement, 2) et la familiarité au cours de laquelle l'ancienneté est reconnue sans accès au contexte d'encodage (qui, où, quoi, comment ...). Seule la première serait sous-tendue par la mémoire épisodique, la seconde serait en lien avec une mémoire sémantique. Huron, Danion et collaborateurs ont mis en évidence que les patients présentaient un déficit de remémoration sans modification de leur sentiment de familiarité. Quel pourrait en être le corréla fonctionnel : un dysfonctionnement hippocampique ou frontal ?

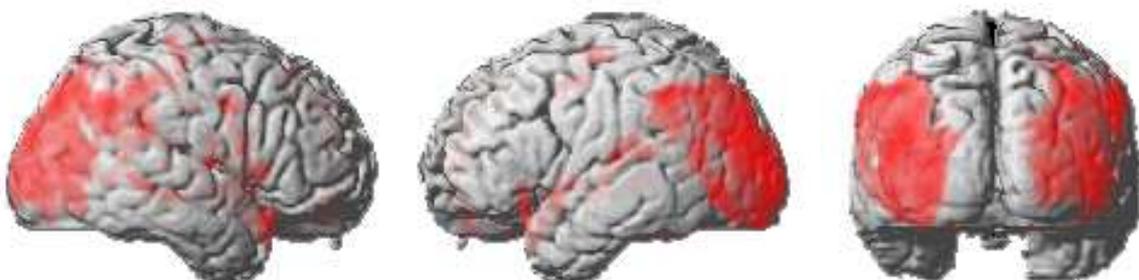
J'ai donc implémenté une tâche de ce type en IRMf. Il s'agissait non seulement de la première étude avec des patients, mais aussi de la première étude événementielle menée à Strasbourg. Il m'a fallu effectuer une série d'essais pour en assurer la qualité. J'ai aussi fait passer les premiers sujets. Pierre Vidailhet et Sandra Chanraud ont pris le relais, mais nous n'avons pu inclure qu'un nombre restreint de participants (11 patients / 11 témoins), limitant la puissance de l'étude. Néanmoins une conclusion peut être dégagée : alors que les patients présentent un déficit d'activation au niveau frontal gauche, leur activité hippocampique est superposable à celle des sujets contrôles lors de la remémoration.

J'ai encadré le DEA de Mlle Sandra Chanraud pour l'acquisition et le traitement des données issues de cette étude. Les résultats ont été présentés sous forme de poster à différents congrès (Foucher, Vidailhet, Chanraud & Danion, 2003). L'article est en cours de soumission.

## **Cartographie des perte de substance grise dans une population de schizophrène âgés**

Les patients schizophrènes âgés représentent une population peu étudiée. Pourtant une telle population se différencie d'une population de patients jeunes. Seuls 35 à 55% des patients diagnostiqués comme schizophrène à l'âge adulte jeune gardent ce diagnostic 5 à 15 ans plus tard. L'étude de l'OMS non encore publiée n'a pas hésité à qualifier l'autre fraction de patients comme guérie. Des patients conservant ce diagnostic tout au long de leur vie souffrent donc d'une forme plus sévère. Cette sévérité est encore affirmée par la survenue, dans ce sous groupe seulement, d'une forme de démence de type non-Alzheimer.

Une étude conjointe entre notre centre (Jean-Marie Danion, Caroline Schuster) et le Luxembourg (Charles Pull, Anne-Marie Schuller) a permis de collecter les IRM anatomiques de 27 patients schizophrènes âgés et 40 témoins appariés. La comparaison VBM entre les deux populations n'a pas permis de révéler de différence entre patients et témoins dans les régions préfrontales pourtant classiquement retrouvées dans les populations jeunes. En revanche elle a permis de mettre en évidence une atrophie dans les régions postérieures (jonction entre les cortex occipitaux, temporaux et pariétaux, cf. figure 12). Dans cette région, les patients perdaient plus rapidement de la substance grise que les témoins. Tout se passe comme si les patients présentaient les mêmes atrophies que celles observées dans le vieillissement normal (d'abord atrophie frontale, puis atrophie postérieur), mais de façon accélérée. Pour ce travail, j'ai encadré Mlle Caroline Schuster (thèse dirigée par Jean-Marie Danion). L'article qui en est issu est en révision dans *Schizophrenia Bulletin*.



*Figure 12. En rouge, les régions où les schizophrènes âgés présentent un déficit de substance grise par rapport aux contrôles (SPM, ext. 1 cm<sup>3</sup>, p < 0.001)*

## **Couplage entre éveil et cognition dans la schizophrénie, une étude en EEG-IRMf**

Dans la prise en charge des schizophrénies, les troubles cognitifs, particulièrement ceux affectant la mémoire de travail, sont devenus une nouvelle cible thérapeutique en raison de leurs liens avec les capacités de réinsertion socio-professionnelle. C'est dans ce cadre que sont développés des stratégies comme la remédiation, ou le développement de molécules pro-cognitives. Dans cette optique, les systèmes d'éveil corticaux sont des facteurs potentiellement intéressants : ils sont déficitaires dans certaines populations de patients alors que l'éveil cortical est nécessaire et stimule la synchronisation interneuronale.

Une première question est de savoir dans quelle mesure les aires présentant un déficit d'activité chez les patients lors d'une tâche de mémoire de travail étaient modulées par l'éveil. Pour cela j'ai utilisé la technique d'IRMf-EEG mise au point précédemment appliquée à un groupe de 17 patients ayant le profil de ceux recrutés pour une remédiation cognitive, comparés à 17 témoins. La quasi totalité des régions présentant un déficit d'activation sont sensibles au niveau d'éveil ( $p < 10^{-5}$ , cf. figure 13). Cependant l'inverse n'est pas vrai : il existe des régions sensibles au niveau d'éveil qui ne sont pas hypoactives chez les patients.

La seconde question est de savoir si l'éveil pourrait même jouer un rôle causal dans le déficit d'activation, alors même que dans cette population bien ciblée de patients, le niveau d'éveil est normal à en juger par l'évaluation de la vigilance (Epworth) et la puissance moyenne des fréquences lentes à l'EEG. Une approche SPM montre bien de petites régions présentant un déficit de l'effet de l'éveil chez les patients, mais seulement à un seuil exploratoire ( $p_{nc} < 0.05$ ). Le niveau moyen de l'éveil n'est pas significativement altéré dans les régions présentant un déficit d'activation. Beaucoup plus significatif en revanche est la différence de couplage entre éveil et cognition. Ce couplage est évalué par la pente de la droite de régression entre les activations liées au niveau d'éveil et celles liées à la tâche. Plus le cortex est éveillé, et plus il est actif durant la tâche. Or justement ce couplage est fortement réduit chez les patients par rapport aux témoins, uniquement dans les régions où le déficit est marqué. L'explication de ce découplage ne semble pas en lien avec d'éventuelles réductions de substance grise.

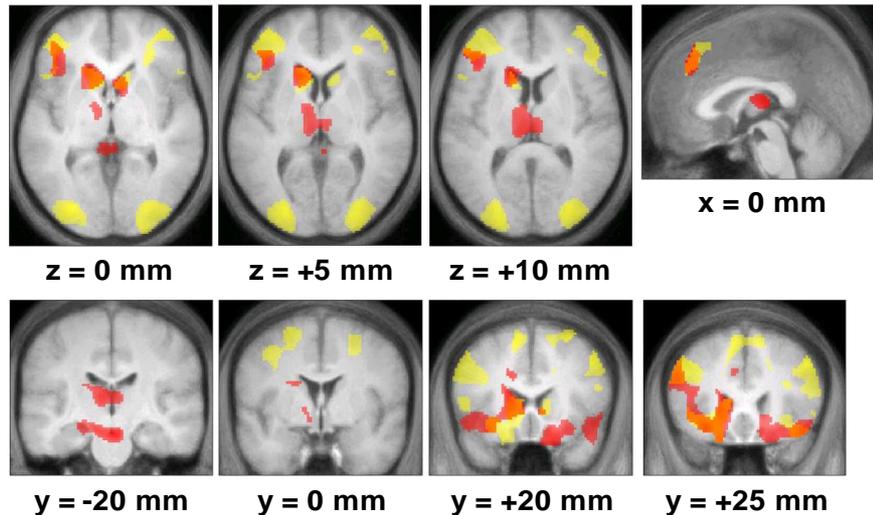


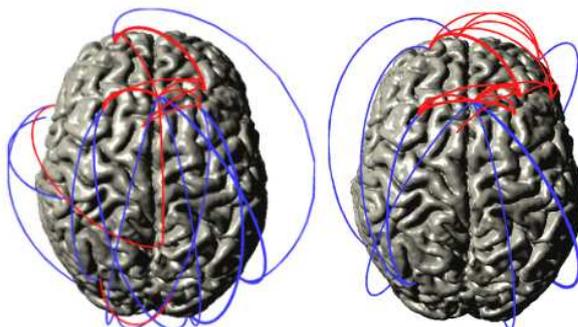
Figure 13. En rouge, les régions où les patients présentent un déficit d'activation dans une tâche de mémoire de travail (SnPM, effet aléatoire, ext.  $0.8 \text{ cm}^3$ ,  $p < 0.01$ , masqué par l'effet tâche à  $p < 0.001$ ). En jaune, les régions impliquées dans la tâche, qui sont sensibles aux fluctuations de l'état de vigilance (conjonction de l'effet tâche à  $p < 0.001$  et de l'effet éveil à  $p < 0.001$ , ext.  $0.8 \text{ cm}^3$ , SnPM, effet aléatoire).

L'hypothèse est que l'augmentation de l'éveil cortical aboutit bien à une augmentation du nombre de synapses actives, mais cette activité ne parviendrait pas à s'organiser, c.-à-d. à se synchroniser, condition nécessaire à un recrutement plus important de neurones au sein de l'assemblée dynamique sous-tendant le traitement cognitif. Aussi plutôt que d'axer la recherche sur des substances simplement "éveillantes" (voir par exemple Turner *et coll.*, 2004), la compréhension du couplage entre éveil et activité cognitive organisée livrerait des cibles potentielles aux futurs traitements pro-cognitifs. Ce travail qui a reçu le prix de la meilleure communication scientifique du congrès de l'Encéphale en 2009, est actuellement soumis. Une seconde analyse est prévue pour étendre la question à la connectivité longue distance sur laquelle l'impact de l'éveil sera directement mesuré.

### **Approche de la connectivité et de l'intégration fonctionnelle en IRMf**

Les données acquises lors de l'étude précédente m'ont servi à comparer la connectivité et l'intégration fonctionnelle entre le groupe de patients et le groupe de témoins. Il s'agit de l'adaptation à l'IRMf de la partition en assemblée dynamique et en reste (dynamique) détaillée au paragraphe "analyse EEG-MEG".

À l'époque, l'hypothèse d'un déficit de connectivité et d'intégration fonctionnelle dans la schizophrénie était la seule envisagée, même si ce dernier paramètre n'avait jamais été mesuré. Contrairement à cette prédiction, les patients présentent un niveau d'intégration de l'assemblée dynamique identique, et même légèrement supérieur à celui des témoins (non significatif). En fait les différences sont à deux niveaux. La première est au niveau de la configuration de l'assemblée dynamique : nous retrouvons bien les déficits de connectivité déjà décrits dans la littérature. Mais ceux-ci concernent uniquement la connectivité antéro-postérieure. Ce déficit est compensé par une augmentation de la connectivité entre les deux hémisphères au niveau des lobes frontaux, de sorte que le niveau global d'intégration reste inchangé. Il s'agit donc d'une reconfiguration très significative de l'assemblée dynamique chez les patients (cf. figure 14). La deuxième différence concerne l'intégration du reste. Normalement pour que le système fonctionne efficacement, le reste est peu intégré. Chez les patients il l'est fortement et de plus, il est significativement plus intégré avec l'assemblée dynamique.



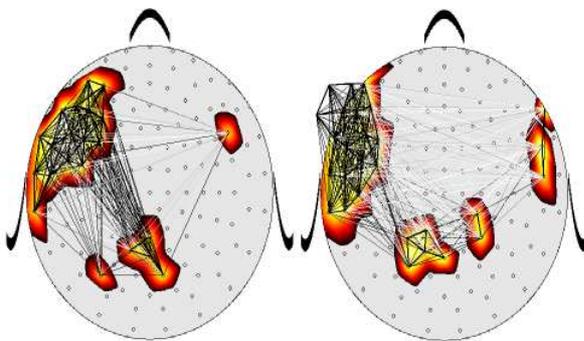
*Figure 14 : Réorganisation du noyau dynamique chez les patients. En bleu : connectivité déficitaire. En rouge : connectivité en excès. A gauche : décision lexicale, à droite : reconnaissance.*

Tout se passe donc comme s'il y a un déficit de connectivité entre les régions frontales et les régions postérieures chez les patients. De cela découlerait la nécessité de recruter plus fortement l'hémisphère contralatéral pour contrôler l'activité postérieure. Malheureusement ce serait insuffisant pour diminuer le niveau du bruit dans le reste, qui viendrait parasiter l'activité cohérente de l'assemblée dynamique.

Ces observations ont été reproduites sur les deux jeux de données IRMf : l'encodage et la récupération. Les résultats ont été présentés sous forme de posters (Foucher *et coll.*, 2006b) et ont donné lieu à une publication (Foucher *et coll.*, 2005).

## Connectivité et intégration en MEG

Enfin j'ai pu compléter une petite étude en MEG chez 6 patientes comparées à 6 sujets contrôles, en utilisant le principe du verrouillage en phase comme indice de connectivité ainsi que les algorithmes d'intégration susmentionnés. La bonne surprise est que, même sur un effectif aussi réduit, il est possible de dupliquer exactement les mêmes différences qu'en IRMf. Nous avons pu avancer plus loin encore dans la physiopathologie des anomalies de connectivité : alors que les témoins présentent une activité synchrone des régions impliquées dans l'assemblée dynamique, les patients présentent un décalage en phase significatif, c.-à-d. qu'une région avait du retard sur l'autre (cf. Figure 15).



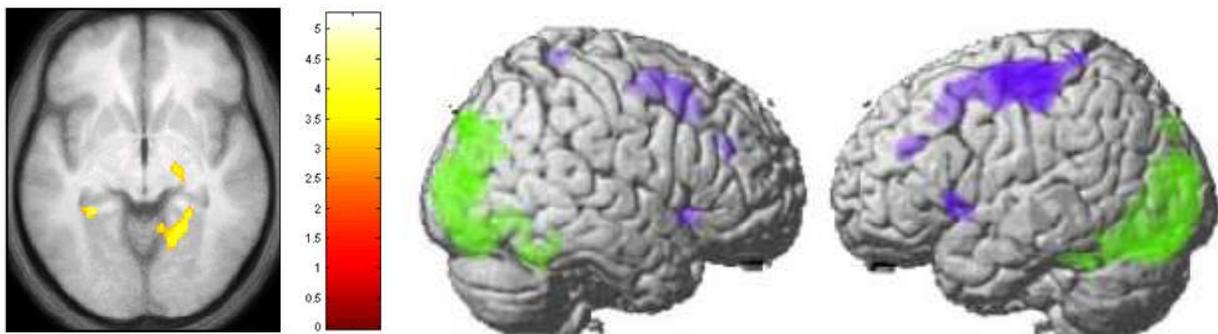
*Figure 15 : A gauche les témoins, à droites les patients. Plus les traits sont sombres, moins il y a de délai entre les régions. Alors qu'entre régions distantes le délai est minimal chez les témoins, il est important chez les patients.*

Ces résultats ont été présentés sous forme de poster (Foucher *et coll.*, 2006b). Ce dernier a été primé au Congrès International sur la schizophrénie (schizophrenia research 2006) et au Congrès des Sociétés de Psychiatrie Biologique d'Europe de l'Ouest (WEBP 2007).

## Confirmation des anomalies de la connectivité et de l'intégration fonctionnelle en IRMf et en MEG

Nous avons voulu reproduire les résultats obtenus sur la connectivité. Nous avons pu obtenir une ACI (temps-cerveau) pour financer ce projet. Cette nouvelle expérience comprend une nouvelle population de 16 patients et de 17 témoins appariés. Les sujets ont effectué la même tâche en IRMf et en MEG, ce qui va nous permettre de nous assurer en outre, qu'il y a bien une corrélation entre les anomalies de la synchronisation en MEG et celle de la connectivité fonctionnelle en IRMf comme nous l'avons supposé.

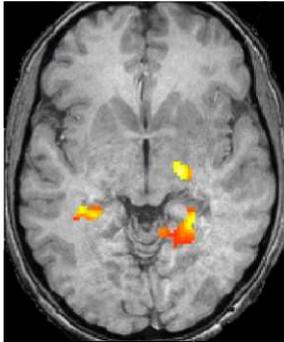
Nous avons utilisé pour cette étude une tâche dite de "binding en mémoire de travail". Le binding est le processus neurobiologique qui permet l'intégration de plusieurs informations, dans notre cas : une information phonologique et une information spatiale. Ce processus de binding peut être dynamique, basé par exemple sur la synchronisation des aires traitant des informations phonologiques et spatiales, ou statique, c.-à-d. requérant la mise en oeuvre d'une aire supplémentaire seule capable de supporter la représentation d'information multimodale. C'est dans ce dernier cadre que nous avons effectué une première analyse SPM classique. Cette dernière a révélé que chez le sujet sain, l'hippocampe est plus actif lors du maintien en mémoire de travail de la représentation d'informations intégrées par rapport à la même quantité d'informations non liées. Ce résultat pourrait sembler en rupture avec les observations du rôle du cortex préfrontal faites par une autre équipe avec un protocole similaire. Mais notre approche en IRMf événementielle nous a permis de montrer que si ce dernier cortex jouait bien un rôle, celui-ci était limité à la période d'encodage et non à celle du maintien de l'information liée (cf. figure 16).



*Figure 16. A gauche, les régions temporales internes droite et gauche plus actives lors du maintien d'informations intégrées (binding +) vs. non liées (effet aléatoire,  $p < 0.005$ , ext  $> 400\text{mm}^3$ ). A droite, les régions en bleues sont plus actives lors de l'encodage d'informations liées vs. non liées (effet aléatoire,  $p < 0.005$ , ext  $> 800\text{mm}^3$ ). Notez l'implication du cortex dorsolatérale préfrontal de façon bilatérale. Les régions en vert correspondent au contraste inverse.*

La comparaison des patients par rapport aux témoins au cours de la même tâche, a révélé une hypoactivité des régions temporales internes impliquées dans le maintien d'informations liées (cf. figure 17). L'étude de la connectivité et en partie des synchronies longue distance conserve tout son intérêt malgré cet argument pour un binding statique. En effet, une plus forte synchronisation des régions impliquées dans la représentation des informations élémentaires (phonologiques et spatiales), aurait

aussi comme conséquence une plus forte activité au niveau des régions de convergence de l'information comme le sont les régions temporales internes.



*Figure 17. Régions plus actives chez les témoins par rapport aux patients lors du maintien d'informations liées vs. non liées (effet aléatoire,  $p < 0.001$ , ext  $> 400\text{mm}^3$ )*

Pour cette étude, j'ai encadré la thèse de David Luck, soutenue fin 2006 (Luck, 2006). Un article sur la partie comportementale a été publié ainsi que deux articles sur la partie IRMf (Luck et coll. 2008, 2009, 2010).

### **Étude du lien entre connectivité anatomique et fonctionnelle dans la schizophrénie**

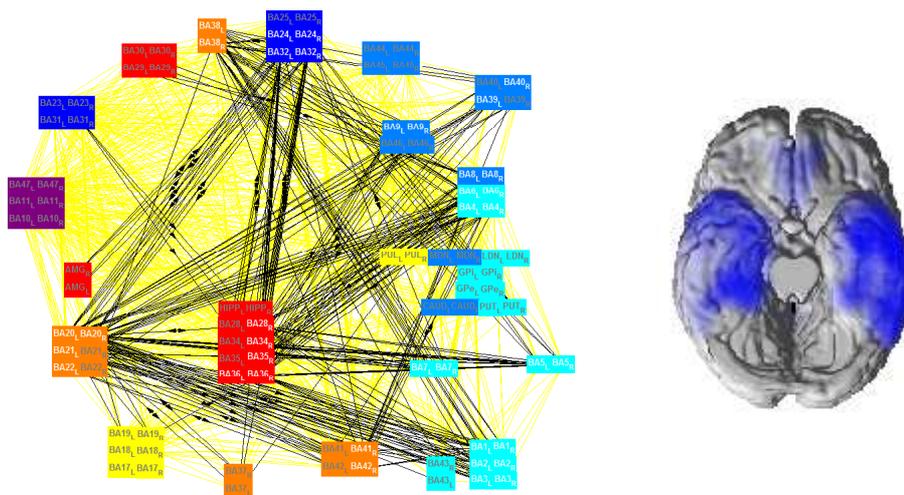
Toujours dans l'idée de comprendre les déterminants des anomalies de connectivité et d'intégration fonctionnelle nous nous sommes tournés vers les anomalies structurelles des patients schizophrènes. En effet, les patients schizophrènes présentent des anomalies de la substance blanche où passent les connections entre régions corticales distantes. Comme nous le détaillons dans une revue consacrée à ce sujet, ces anomalies de la substance blanche pourraient sous-tendre les troubles de la connectivité fonctionnelle. Dans le cas de maladies neurologiques de la substance blanche, la lésion est directement impliquée dans les manifestations psychotiques (cf. Foucher & Luck, 2006 pour revue). Jusqu'à présent, anomalies fonctionnelles et anatomiques ont été décrites séparément. Nous avons obtenu le financement d'un projet ayant pour ambition de mettre en évidence une corrélation entre ces anomalies (PHRC national).

Ce projet de recherche a débuté en septembre 2006 et les acquisitions sont en cours. Nous avons pu inclure 35 patients et 30 témoins. Alors que les acquisitions fonctionnelles ont pu être faites à Strasbourg, nous avons entrepris une collaboration avec Freiburg pour la partie anatomique. Malheureusement le responsable de l'imagerie par tenseur de diffusion ayant quitté le laboratoire peu après le début de

l'étude, de multiples problèmes sont apparus à chaque mise à jour du logiciel ce qui nous a conduit à abandonner et programmer ces acquisitions sur la nouvelle IRM (en cours).

Nous avons tout de même pu analyser l'imagerie de repos de ce groupe de patients couplé à celui du groupe hallucination acquis dans des conditions strictement superposables, soit 43 patients et 59 témoins exploitables. Cette analyse en connectivité cherchait à mettre en évidence les régions différemment connectées entre le groupe patients et le groupe témoins.

Les résultats ont montré que la disconnexion semblait affecter moins certaines voies (on parle de passerelles dans le domaine des réseaux), que des régions entières qui paraissaient fonctionner de façon plus indépendante du reste du cerveau (on parle de hub). Ces *hub* disconnectés correspondent aux régions temporales internes, au pôle temporal et aux régions cingulaires antérieures de façon bilatérales (cf. figure 18).



*Figure 18. A gauche le graphe de disconnectivité (lien en noir), les régions centrales en rouge sont les régions temporales internes, les oranges sur la gauche et en bas les régions temporales externes et le pôle, en bleu foncé en haut, les régions cingulaires antérieures. A droite : les régions principalement disconnectées sont visibles en projection sur un cerveau en 3D.*

Si la psychopathologie telle qu'évaluée par la PANSS ne semblait pas corrélée avec la disconnectivité, la quantité de neuroleptique (équivalent chlorpromazine) était en partie corrélée avec certaines disconnexions, principalement celle des aires motrices. Ce travail est en cours de rédaction.

## **Démonstration d'un lien direct entre disconnectivité et psychopathologie : le cas des hallucinations**

Nous avons depuis 2003 débuté un protocole d'étude sur la physiopathologie et la thérapeutique des hallucinations par rTMS. Il a fallu obtenir un premier financement pour le fonctionnement de l'étude (API 2001) et un second pour l'achat du système de stimulation et de neuronavigation (Région Alsace).

Nous avons pu inclure 16 personnes à ce jour. Mais nous n'avons des données exploitables pour la connectivité que chez 5 d'entre elles. Il faut en effet que les appuis sur le bouton soient suffisamment fiables pour dissocier les composantes traits et les composantes état dans la disconnectivité liée aux hallucinations.

Nous avons comparé ces 5 patients à un groupe de 30 témoins réalisant une tâche identique : détection de voix, qui étaient réelles dans leur cas. Nous avons pu montrer qu'il existe un état d'hyperconnectivité entre les deux régions frontales inférieures qui ne dépend pas de la présence ou non d'hallucination. Cet état d'hyperconnectivité n'a peut-être pas grand chose à voir avec la présence ou non d'hallucinations car il disparaît lorsque nous analysons les mêmes patients et les mêmes témoins en phase de repos. Il s'agit donc d'un état lié à la tâche peut-être plus difficile pour les patients que pour les témoins. En revanche, les variations dynamiques de la connectivité (facteur trait) montrent qu'alors qu'à l'état de base la connectivité bi-temporale et fronto-temporal gauche n'est pas significativement différente entre les deux groupes, elle le devient pendant le phénomène hallucinatoire (cf. figure 19). La disconnectivité est donc un phénomène dynamique qui pourrait être directement responsable de l'hallucination.

Ces résultats étendent notre première analyse (Foucher, 2007b), et sont en cours de rédaction.

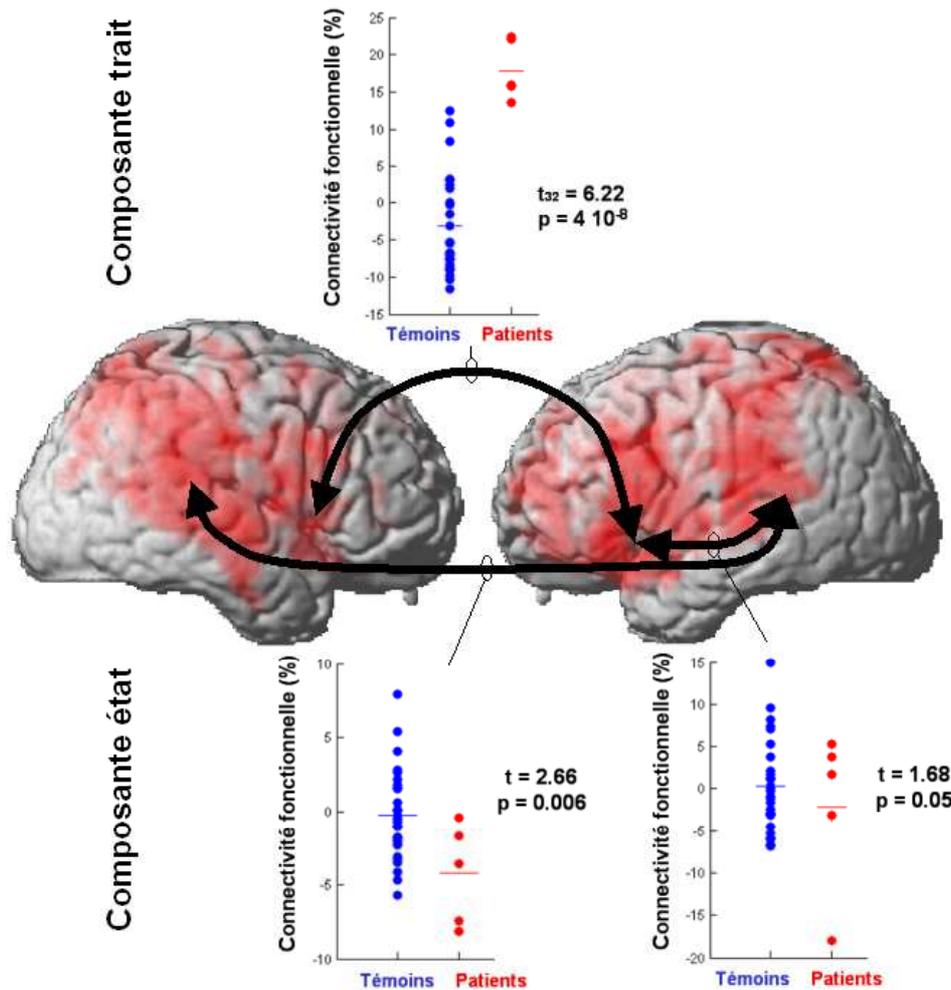


Figure 19. Composantes trait de la disconnectivité (en haut) : les patients présentent une augmentation de la connectivité entre les deux régions frontales inférieures à l'état de base. Composante état de la disconnectivité (en bas) : les patients présentent une diminution de la connectivité entre les deux régions temporales externes et entre la région temporale externe G et la région frontale inférieure.

### Existe-t-il une région plus dysfonctionnelle qu'une autre dans les hallucinations ?

Avec Mehdi Bennouna-Greene, nous avons voulu voir si certaines régions étaient plus particulièrement impliquées dans le phénomène hallucinatoire. Nous avons fait l'hypothèse que les régions à la fois plus actives durant les hallucinations par rapport à une situation d'écoute passive et celles qui étaient atrophiées par rapport à une population témoin avaient plus de chance de sous-tendre le phénomène hallucinatoire. Nous avons repris 11 sujets présentant des hallucinations réfractaires

pour lesquels nous avons à la fois l'imagerie fonctionnelle et l'imagerie anatomique et regardé les zones de superposition.

Comme illustré sur la figure ci-contre (fig 20), les régions présentant une activité plus importante pendant les hallucinations et les régions atrophiées, ne se superposent pas au niveau temporel externe, comme nous en avons fait l'hypothèse à la lecture de la littérature, mais au niveau du cortex frontal inférieur; Cette région ne correspond pas à la région de Broca, mais au cortex orbitofrontal (BA 37). Ce cortex reçoit des afférences sensorielles multiples et est impliqué dans le contrôle des émotions (BA 37). Ce dernier point nous a semblé tout particulièrement intéressant sachant que 10 des 11 patients étaient des paraphrénies affectives (cf. plus bas).

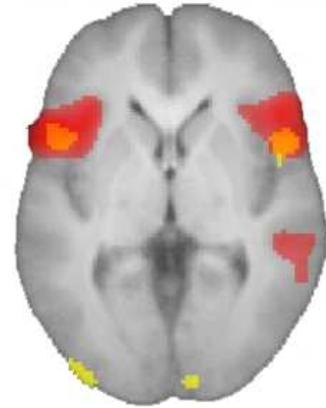


Figure 20

### **La perception de la simultanéité chez le patient schizophrène**

Est-ce qu'une anomalie de la connectivité et donc de la synchronisation pourrait avoir un retentissement direct sur le plan comportemental ? Notre cerveau considère comme simultanées deux stimulations qui surviennent pourtant l'une à la suite de l'autre, tant que l'intervalle reste faible. Cet intervalle est compatible avec la durée d'une période d'oscillation dans les régions visuelles, comme si deux stimuli survenant durant une même période sont perçus comme simultanés.

Kraepelin dans la 7ème édition de son Lehrbuch signalait que les patients présentaient un déficit dans le traitement des stimuli brefs (Kraepelin, 2002). J'ai donc demandé à 30 patients et un nombre similaire de témoins de signaler comment ils percevaient deux stimuli présentés l'un après l'autre avec un intervalle variable. Ces deux stimuli sont visuels, auditifs et audio-visuels. Dans TOUS les cas l'intervalle de temps minimal pour percevoir les deux stimuli comme survenant l'un après l'autre et non simultanément est significativement augmenté chez les patients (cf. figure 21). L'anomalie de ce processus de bas niveau est corrélé avec la désorganisation verbale et comportementale du patient et pourrait à elle seule expliquer des

anomalies dites d'agentivité jusqu'à présent expliquées par des processus complexes de haut niveau<sup>1</sup> (Franck *et coll.*, 2001).

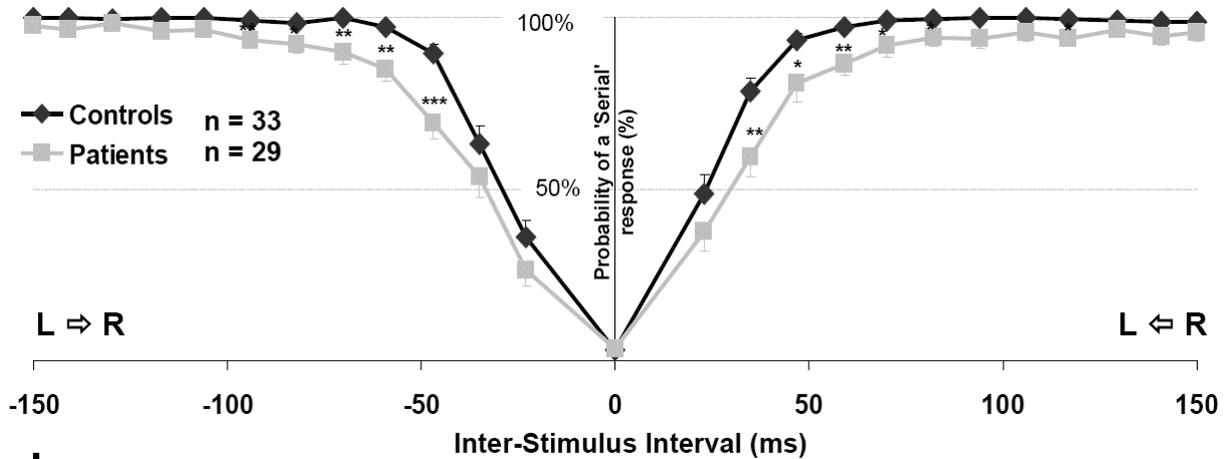


Figure 21 : Différences patients-témoins dans la perception d'un intervalle temporel en modalité visuelle. Au centre les deux stimulations sont simultanées. À gauche, le stimulus de G apparaît avant celui de D avec un délai augmentant progressivement. L'inverse est utilisé à droite. Les patients (en gris) ont besoin d'un délai plus important pour percevoir que les stimuli surviennent l'un après l'autre.

Ce travail a été mené en collaboration avec Mme Anne Guersch de notre unité de recherche et Mr Mark Elliott, professeur de psychologie de l'université de Galway en Irlande. Il a été récemment publié après avoir été présenté sous forme de poster (Foucher *et coll.*, 2006a; Foucher *et coll.*, 2007a). Anne Guersch et son équipe ont étendu ces résultats (Guersch *et coll.* 2009).

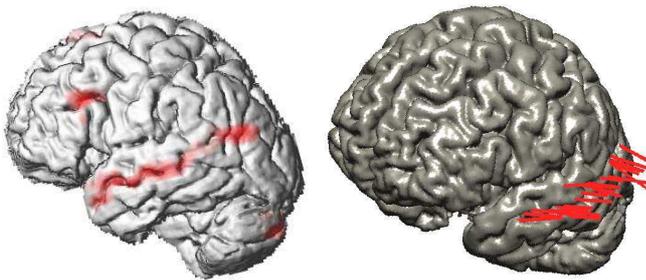
## De la thérapie des hallucinations au développement d'un robot pour le déplacement de la bobine de rTMS

L'étude "physiopathologie et thérapie des hallucinations par rTMS" avait pour ambition d'utiliser l'IRMf et la MEG pour détecter les zones cérébrales impliquées

<sup>1</sup> La notion d'agentivité se réfère au sentiment d'être l'agent de nos actes et de nos pensées. Chris Frith, et tout particulièrement l'équipe de Lyon, ont mis en évidence des anomalies dans cette perception de l'agentivité chez les patients. Par exemple, avec l'augmentation du décalage entre le moment où le sujet effectue une action et le moment où il la perçoit au travers d'un écran vidéo, les témoins finissent par ne plus se sentir l'agent du mouvement perçu. Le décalage doit être plus important chez les patients. Jusqu'à présent ceci était interprété comme le déficit d'un système de haut niveau responsable de la comparaison entre mouvement attendu et mouvement perçu. J'ai pu montrer qu'un processus de bas niveau pouvait à lui seul expliquer ce résultat.

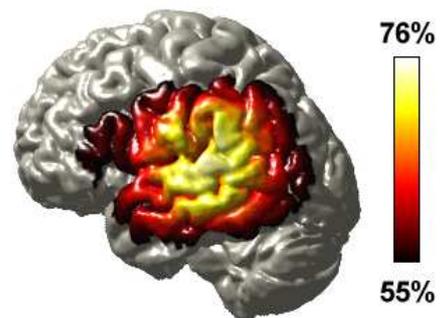
dans les phénomènes hallucinatoires et de viser celles-ci avec la bobine de stimulation guidée par la neuronavigation. Nous avons pu inclure 16 personnes à ce jour. Trois ont arrêté en cours de bilan, 10 ne sont pas allées jusqu'à la stimulation soit parce qu'elle était réalisée ailleurs (5 patients de Sarreguemines, un patient de Paris et une patiente allemande), soit parce que les hallucinations s'étaient arrêtées entre la fin du bilan et la première série de stimulations (2) et enfin parce que l'examen IRMf n'avait pas pu mettre en évidence de manière fiable les régions impliquées dans les hallucinations (1). Ainsi au moment où ces lignes sont écrites, sur le plan de l'efficacité thérapeutique, nous ne disposons que des résultats complets chez 3 sujets.

Bien que nous ne soyons pas allés jusqu'à la thérapeutique comme prévu dans le protocole initial, sur un plan purement technique, j'ai pu mettre au point toute la chaîne, de l'analyse en l'IRMf au contrôle post-traitement en passant par la planification (cf. figures 22 et 23).



*Figure 22 : A gauche : régions activées lors des hallucinations chez une patiente (SAM). A droite : sites de stimulation par rTMS ayant entraîné une diminution de la fréquence des hallucinations de 80 %.*

*Figure 23 : A partir des trajectoires enregistrées pendant la stimulation, il est possible d'en inférer les régions qui ont été exposées à plus de 100 stimulations électriques d'une intensité donnée, exprimée en pourcentage par rapport au champ électrique induit au niveau du point chaud de la bobine.*



Ainsi, nous avons validé techniquement la faisabilité d'une stimulation guidée par imagerie fonctionnelle pour le traitement des hallucinations et recueilli des observations uniques sur leur physiopathologie. J'ai publié un article de synthèse en français sur le sujet (Foucher et coll., 2007d) et je collabore avec Renaud Jardri et Pierre Thomas sur un article de synthèse en langue anglaise.

L'amélioration des protocoles existants de rTMS passe par un meilleur contrôle de la position de la bobine au-dessus des aires cibles (cf. pour synthèse Foucher *et coll.*, 2007d). Dans la littérature, la stimulation guidée par l'imagerie se limite à la définition d'un point cible. Comme nous l'avons vu plus haut, l'imagerie nous donne une information fiable sur l'ensemble des régions qui sont impliquées dans un phénomène psychopathologique comme les hallucinations. La difficulté vient de la dimension des aires à stimuler (parfois plusieurs cm de long) et de leur configuration spatiale parfois complexe. Dans un premier temps j'ai effectué le déplacement de la bobine à la main, en adaptant au fur et à mesure la position par rapport aux déplacements du sujet. Bien que cette formule m'ait permis d'obtenir des résultats très satisfaisants, la fatigue générée par chaque séance m'a contraint à revenir au système plus classique de bobine fixe. La stimulation homogène d'une région définie par IRMf n'est alors plus possible.

Une collaboration avec le Pr Michel de Mathelin et son équipe a débutée en 2006 pour mettre au point un robot capable d'effectuer ce type de traitement. Mon rôle a été de définir le cahier des charges et le mode d'utilisation. J'ai participé aux grandes étapes de l'élaboration du dispositif, des plans (cf. figure 24) au robot finalisé (cf. figures 25 et 26). Ce projet a initialement constitué la thèse de Mr Cyrille Lebossé (soutenue en mai 2008) et a déjà donné lieu à une communication orale (Lebossé *et*

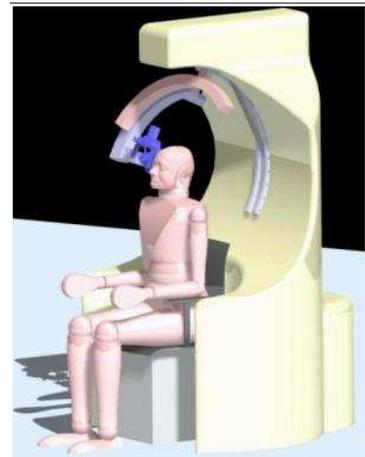


Figure 24

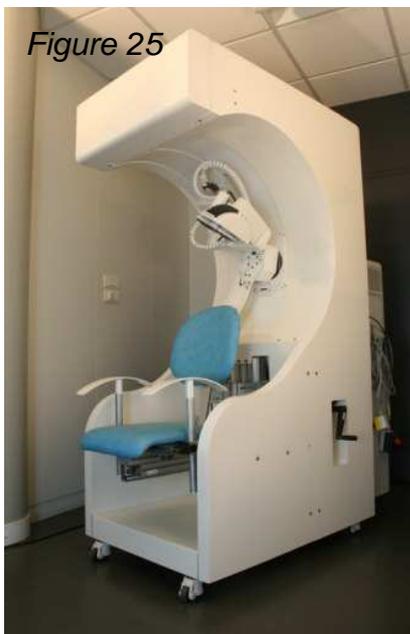


Figure 25

*coll.*, 2007), et une publication web (Foucher *et coll.*, 2007c). Enfin le dispositif a fait l'objet d'un dépôt de brevet. Nous avons obtenu le financement pour la finalisation du prototype, les tests et la pré-

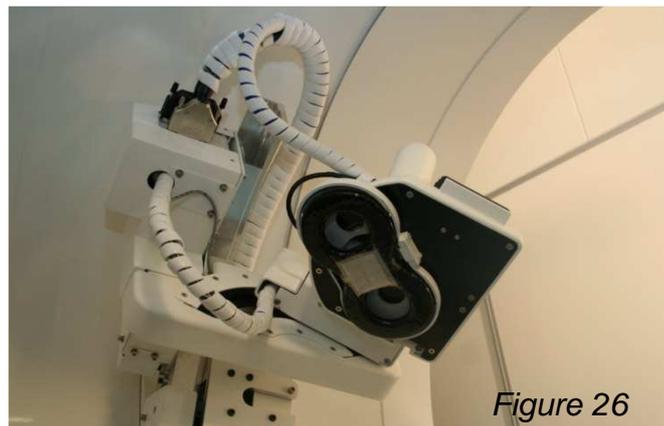


Figure 26

industrialisation de ce robot en 2008 (ANR Tech). Le projet était alors suffisamment avancé pour envisager de créer une entreprise qui serait chargée de sa commercialisation. Avec le porteur de ce projet, Romuald Ginhoux, Michel de Mathelin et son équipe, nous avons gagné le concours national oséo émergence et le prix de la région Alsace en 2009, et en 2010, nous avons gagné le concours oséo dans la catégorie création d'entreprise.

A partir de septembre 2010, débutera une série de tests sur sujets sains avant de passer au traitement des patients (cf. projets).

# **Pour une psychopathologie différentielle des psychoses**

## **La classification de l'école de Wernicke-Kleist-Leonhard**

**Rédaction d'un ouvrage, élaboration d'un site web, préparation d'un matériel d'enseignement et premiers travaux**

Jusqu'à présent j'ai effectué mon travail de recherche sur la physiopathologie de la schizophrénie, comme si celle-ci était une maladie. Dans l'idée de mieux caractériser les patients, j'ai personnellement examiné, interrogé tous ceux qui ont accepté de participer à mes dernières études et étudié leurs dossiers cliniques (plus de 70 à ce jour). J'avais déjà eu l'occasion de constater la grande diversité symptomatique de ce que l'on reconnaît sous le label de "schizophrénie" dans mon activité clinique. Mais il est aussi évident que les patients inclus dans le cadre des protocoles de recherche sont différents de la plupart de ceux que je vois dans les services. Pour autant tous respectent la définition la plus restrictive de ce trouble, celle du DSM4R.

Cette remarque en apparence d'une grande banalité, reste cependant presque systématiquement ignorée dans la pratique. Comme tous les patients ne présentent pas d'anomalie de l'intégration fonctionnelle, on peut se demander si nos résultats ne seraient pas liés à la sur-représentation de certaines formes très particulières dans nos échantillons.

Cela a motivé un retour aux sources du concept et la recherche d'une nosologie plus fine. Kraepelin, le fondateur de cette entité, et Bleuler, celui qui lui a donné son nom, étaient parfaitement avisés du fait d'un terme qui recouvrait en fait plusieurs maladies. Il est d'ailleurs curieux que rares sont ceux qui se souviennent que la notion de "démence précoce", qui recouvre partiellement celle de la schizophrénie, était définie comme une hypothèse de travail, et non comme une entité naturelle<sup>2</sup>.

Neurologue de formation, j'ai assisté aux progrès qu'a permis un découpage nosologique plus rigoureux dans cette spécialité. J'ai vécu en tant qu'externe, puis interne les avancées étiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques dans les

---

<sup>2</sup> Kraepelin voulait définir les pathologies dans lesquelles l'anatomopathologie avait des chances de trouver des anomalies. Il avait donc naturellement isolé ce groupe qui présentait une évolution vers la détérioration et la chronicité. Mais il n'avait jamais arrêté d'en décrire les différentes formes (11 dans la dernière édition de son Lehrbuch).

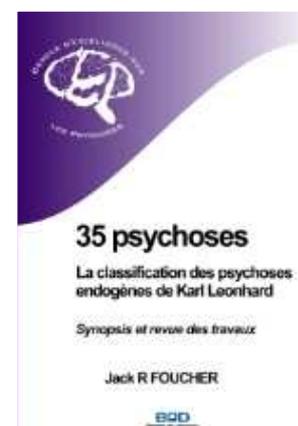
domaines des mouvements anormaux, des épilepsies et des démences. A chaque fois ceux-ci étaient précédés et / ou accompagnés d'un affinement de la nosographie. Cela a été l'occasion d'une réflexion épistémologique sur le rôle des classifications et la place toute particulière des classifications internationales en psychiatrie. Ces dernières ne sont pas des classifications scientifiques comme le sont habituellement les classifications médicales, c.-à-d. sous-tendues par un modèle physiopathologique ou étiologique, mais simplement des instruments pratiques, faute de mieux. Si ces derniers sont adaptés à la recherche épidémiologique et clinique, ils ne peuvent en aucun cas servir de support à une recherche physiopathologique ou étiologique. Cette réflexion épistémologique a mené à la publication d'un article en langue française (Foucher et Greene-Bennouna, 2010) et un article anglais est en préparation.

Au cours de mes recherches, j'ai pris connaissance des travaux de l'école de Wernicke-Kleist-Leonhard. La dernière classification, proposée par Karl Leonhard, n'isole pas moins de 35 tableaux cliniques majeurs (71 au total) dans ce que la clinique européenne appelle les psychoses "endogènes", qu'il répartit en 5 grandes familles (Leonhard, 2003) : la psychose maniaco-dépressive (PMD), les troubles monopolaires de l'humeur (12 formes), les psychoses cycloïdes (3), les schizophrénies non-systématisées (3) et les schizophrénies systématisées (16). Les schizophrénies de la CIM et du DSM sont "à cheval" sur les trois dernières familles, et les troubles bipolaires peuvent s'observer dans les 4 premières. Mais il ne s'agit plus de diagnostics d'épisodes comme pour les classifications actuelles, mais de diagnostics valables sur la vie entière. Pour cela, les définitions des entités prennent en compte leur polymorphisme et leur évolution.

Les travaux effectués à partir de cette classification ont montré que seules certaines entités sont fortement héréditaires : la PMD (une forme restreinte par rapport aux définitions de la CIM et du DSM) et les 3 schizophrénies non systématisées. Dans celles-ci, en fonction de la pathologie, 13 à 35 % des apparentés du premier degré sont atteints (Leonhard, 2003; Astrup, 1979; Beckmann & Franzek, 1997; Stöber, 2000). Cette forte héritabilité a aussi été confirmée par deux études de jumeaux (Franzek & Beckmann, 1998), et la région chromosomique 15q15 est associée à 2/3 des catatonies périodiques (une forme de schizophrénie non systématisée) avec un LOD score très supérieur à 3. A l'inverse, les psychoses cycloïdes et les formes les

plus chroniques et souvent les plus sévères, proches des tableaux de démence précoce de Kraepelin, ne présentent pratiquement aucune charge héréditaire (5 % et 2 % des apparentés du premier degré atteints respectivement, ce qui est non significativement différent de la population générale, mais significativement différent des formes citées précédemment) (Beckmann & Franzek, 1997; Stöber, 2001; Stöber, 2000). A l'inverse ces formes présentent un effet de saisonnalité des naissances, c.-à-d. qu'elles surviennent plus fréquemment chez des personnes nées en hiver et au printemps (Beckmann & Franzek, 1992). C'est aussi seulement dans ces formes que l'on retrouve un surcroît d'infections virales au cours du second trimestre de la grossesse chez la mère : un syndrome grippal est observé dans 36 % des grossesses contre ~10 % chez les témoins et les formes à forte charge héréditaire (Stöber et coll., 1997; Stöber et coll., 1995). Il a aussi été montré que certaines formes réagissaient très positivement aux neuroleptiques, alors que le pronostic d'autres n'était pas modifié par le traitement. La plupart de ces résultats ont été reproduits par différentes équipes.

La faible diffusion de cette classification tient à la complexité de son maniement, à l'accent que nous mettons sur la reproductibilité plutôt que sur la validité de nos classifications et au fait que l'essentiel des ouvrages de référence sont en langue allemande. Ces connaissances m'ont semblées importantes à faire connaître. J'ai donc écrit un ouvrage résumant les principes de la classification, les caractéristiques principales des différentes entités, ainsi que les résultats des recherches basées sur celles-ci (Foucher, 2009, voir image de la couverture ci-contre). Je me suis particulièrement attaché à mettre en correspondance cette classification avec les classifications actuelles.



Ce nouvel instrument est une des pierres angulaires de mes travaux futurs. Pour ceux qui seraient désireux d'entrer dans les détails de cette classification, un exemplaire de l'ouvrage est à leur disposition sur simple demande. De plus nous avons entrepris la traduction en français des ouvrages principaux, et nous sommes en train d'acquérir du matériel pédagogique (cas clinique, vidéo) afin de permettre au plus grand nombre d'utiliser cette classification de façon reproductible. Un site

WEB propose déjà quelques éléments de la classification ainsi que quelques cas cliniques ([www.c-e-p.eu](http://www.c-e-p.eu)). Enfin j'ai organisé deux séminaires d'enseignement concernant cette classification en octobre 2008 et 2009 avec l'idée de poursuivre dans les années à venir. Des posters ont été présentés dans des congrès internationaux et en 2009 j'ai organisé un symposium au congrès de "schizophrenia research" sur ce thème (San Diego). Nous avons aussi réalisé un séminaire à Lille en mai 2010. Enfin, nous avons écrit un chapitre en langue anglaise sur la psychose d'anxiété-félicité (une forme de psychose cycloïde, Foucher et coll. 2010) et un article français est en cours de rédaction.

Je me perfectionne actuellement auprès de la dernière école qui maîtrise cette classification dans son ensemble : l'école de Würzburg. La tradition clinique s'y est poursuivie depuis l'enseignement de Karl Leonhard lui-même. Je m'y rends régulièrement. Nous allons débiter des video-conférences pour assurer les diagnostics de nos cas les plus complexes. Ceci me permet de développer une étroite collaboration avec le Pr Gerald Stöber et les Drs Burkhard Jabs et Bruno Pfulmann (cf. plus bas).

### **Questionnement autour de la nosographie**

Si les classifications internationales nous ont apporté une meilleure reproductibilité de nos diagnostics, il ne faut pas commettre l'erreur de penser qu'une définition commune signifie automatiquement que nous ayons défini une entité morbide ayant une étiologie et une physiopathologie spécifique. Trente années de CIM et de DSM tendent à montrer que ce n'est pas le cas (Foucher et Greene-Bennouna 2010).

Devant cet échec, les prochaines éditions de la CIM et du DSM proposeront en plus des diagnostics actuels, conservés en raison des données acquises sur cette base, une approche dimensionnelle. Cette dernière s'appuie sur l'hypothèse d'un (double) continuum d'une part entre troubles bipolaires et schizophrénie, et d'autre part entre normalité et pathologie. Pour les psychoses endogènes, ont été proposées les dimensions de distorsion de la réalité (délire et hallucination) ralentissement psychomoteur, désorganisation, dépression et manie.

D'un autre côté, l'école de Wernicke-Kleist-Leonhard propose une approche catégorielle. Mon attirance pour cette dernière approche, correspondant au modèle

médical classique<sup>3</sup>, tient à ce qu'elle est la seule à s'être révélée fructueuse dans l'histoire de la médecine. L'approche dimensionnelle n'a pas encore fait ses preuves dans les autres domaines médicaux qui l'utilise (hypertension, diabète de type 2) et alors qu'elle est destinée à étudier des troubles à étiologies multiples, les approches actuelles font implicitement l'hypothèse d'une improbable absence d'interaction. Il faut reconnaître que nous manquons de méthodes pour l'étude des systèmes complexes, l'approche scientifique actuelle consistant à isoler un paramètre pour l'étudier étant inadaptée ou nécessitant des moyens qui ne nous sont pas accessibles (en terme de nombre de patients notamment). Mais le plus inquiétant est que les approches dimensionnelles appliquées à des découpages pourtant validés, n'ont que rarement permis de les répliquer ! Dès lors que les données sont trop bruitées (mélange de trop de formes différentes), seuls des effets marginaux, mais communs à tous peuvent sortir. C'est par exemple ce que l'on observe dans les recherches actuelles en génétique, où les haplotypes de vulnérabilité pour la schizophrénie sont partagés avec les troubles bipolaires, l'autisme, le retard mental etc... et même le sujet sain. Dans ce cas, que peuvent-ils nous apprendre sur les psychoses ?

Aussi mes travaux futurs vont tenter d'aborder ces deux hypothèses au sujet des psychoses : continuum ou entités discrètes ? Il est en effet possible d'utiliser ces deux approches sur le même groupe de patients pour voir quel est celui qui se révèle le plus soutenu par une mesure objective (comportement, imagerie, électrophysiologie...). Pour le cas d'une approche catégorielle, il ne sera plus possible de nous contenter comme cela a été le cas depuis 30 ans, de montrer une différence entre une catégorie de patients et une population de sujets sains. Il nous faudra contraster 2 catégories de patients entre elles, et tout particulièrement s'attacher à montrer qu'une anomalie n'est présente que dans l'une et pas dans l'autre, et inversement. C'est le principe de la double dissociation utilisé en neuropsychologie. Il guidera nos travaux futurs.

## Premiers résultats

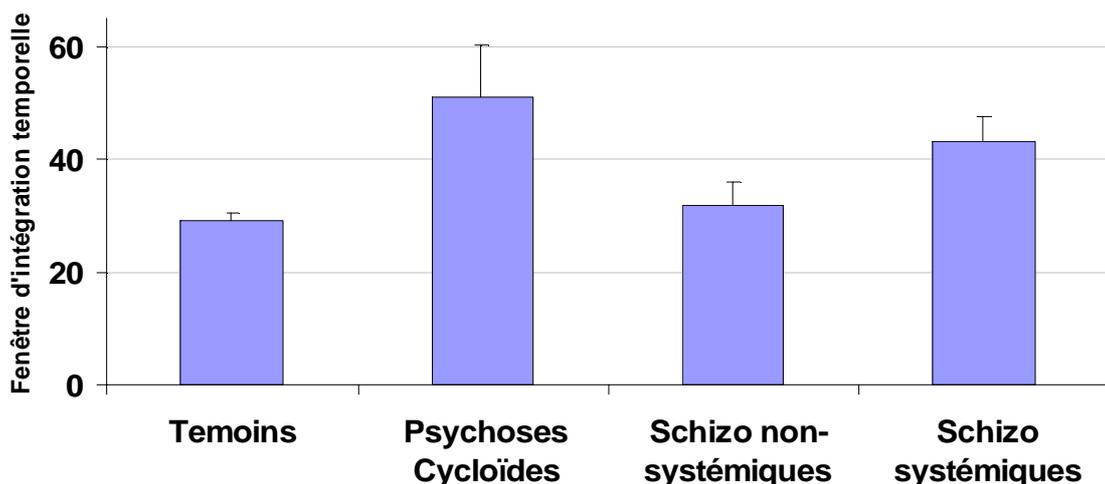
---

<sup>3</sup> Pour une discussion détaillée sur ce à quoi correspond la notion de modèle médical et sur son application aux cas des psychoses endogènes, cf. [http://www.c-e-p.eu/Introduction\\_WKL.html](http://www.c-e-p.eu/Introduction_WKL.html). Ce paradigme scientifique est différent du modèle psychodynamique par exemple, qui est son alternative principale en psychiatrie.

Si on reclasse les patients inclus dans les études précédemment exposées en fonction de la classification de l'école de Wernicke-Kleist-Leonhard, un peu plus des deux tiers répondent au diagnostic de psychose cycloïde (majoritairement des psychoses confusionnelles). Ce pourrait-il que seuls ces patients présentent les anomalies d'intégration ?

### ***Perception de la simultanéité***

À titre d'essai, j'ai entrepris de reclasser les patients ayant participé à l'étude sur la perception de la simultanéité selon les critères de Leonhard. C'est en effet la seule étude dans laquelle les autres groupes étaient suffisamment représentés pour permettre une comparaison. Malgré les petits effectifs de chacun des groupes, les différences entre eux étaient significatives. Seules deux familles, présentaient un effet très significatif : psychoses cycloïdes et schizophrénies systématisées, toutes deux plutôt liées à une atteinte cérébrale précoce (cf. figure 27). Les formes à forte charge héréditaire n'étaient pas différentes des témoins. Ce résultat a été présenté sous forme de poster (Foucher *et coll.*, 2007b) et doit être considéré comme tout à fait préliminaire. Il suggère cependant qu'un trouble de l'intégration fonctionnelle pourrait n'être observé que dans les psychoses cycloïdes et pas dans les schizophrénies non systématisées.



*Figure 27 : reprise des résultats de l'étude sur la perception de la simultanéité en visuel après classification des patients selon 3 des familles de Karl Leonhard. Les différences sont significatives entre les familles.*

### ***Connectivité au repos***

Nous avons eu la chance de pouvoir contraster la connectivité fonctionnelle au repos entre deux catégories de patients : les psychoses cycloïdes et la paraphrénie affective. Ceci résulte d'un biais de recrutement de nos études sur les hallucinations et sur la connectivité où des mesures identiques avaient été effectuées. En effet les paraphrénies affectives représentent le plus gros contingent des patients hallucinés réfractaires qui se plaignent de ce phénomène, et nous sont donc adressés (10 patients sur les 11 de cette étude). Depuis le début de nos travaux, les psychoses cycloïdes représentent un peu plus de 70% des patients qui participent à nos études d'imagerie (alors qu'ils ne constituent qu'environ 5% du contingent de patients considérés comme schizophrènes selon les critères du DSM4). C'est sans doute le reflet de l'absence de symptômes résiduels entre les épisodes et la préservation de leur dynamisme.

Ainsi il nous a été possible de contraster trois populations : psychose cycloïde (PC, n = 17), paraphrénie affective (PA, n = 17) et témoins (CTR, n = 58). Il s'agit d'une ré-analyse de la même étude que décrite précédemment. Si nous nous intéressons à ce qui différencie à la fois les PC et les PA des CTR (conjonction  $PC < CTR$  &  $PA < CTR$ ), nous retrouvons sans surprise le réseau déjà mis en évidence par le contraste patient – témoins décrit plus haut (seuls 9 patients ne répondaient ni à l'un, ni à l'autre diagnostic) : les structures temporales internes, le pôle temporal, les régions cingulaires antérieures (cf. figure 25 en bleu). Mais nous avons pu montrer une double dissociation entre ces deux groupes de patients : les PC présentaient une hyperconnectivité au sein des structures temporelles interne et cela les différenciaient non seulement des PA, mais aussi des CTR (conjonction  $PC > PA$  &  $PC > CTR$ ). A l'inverse, les PA présentaient un réseau disconnecté singulièrement plus large que celui des PC et bien sûr des témoins (contraste  $PA < PC$  &  $PA < CTR$ ) : en plus des régions citées précédemment, il faut y ajouter le cortex orbito-frontal (dont BA37 cf. hallucination), le cortex dorso-latéral préfrontal et le cortex cingulaire rétro-splénial (cf. figure 28 en rouge). Nous avons donc pu montrer une double dissociation alors que l'approche dimensionnelle n'avait rien donnée. Nous sommes en train de voir dans quelle mesure ces résultats sont reproduits après une régression des dimensions symptomatiques extraites de la PANSS, ce qui consoliderait d'autant plus l'hypothèse catégorielle.

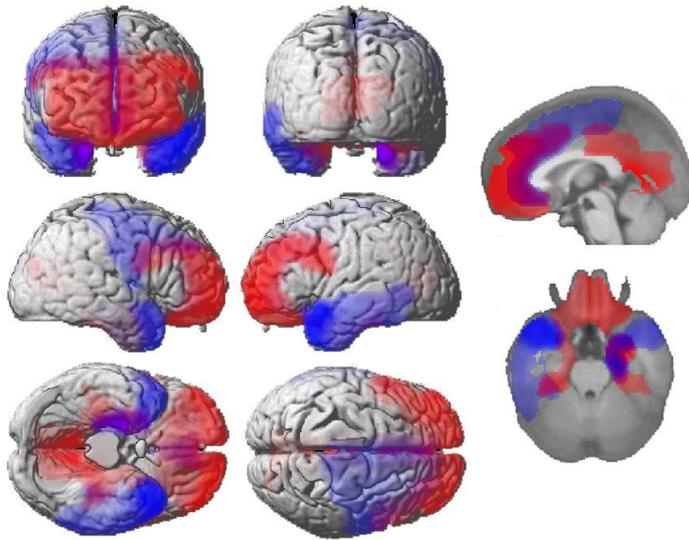


Figure 28. En bleu les régions présentant un déficit global de connexion avec toutes les autres à la fois chez les PC et les PA. La différence est que chez les PC, les régions temporales sont hyperconnectées entre elles. En rouge les régions présentant un déficit global de connexion uniquement chez les PA contrasté avec les PC et les CTR.

# Projets de recherche

## **Projet robotique**

L'arrivée du robot en septembre 2010 va permettre de débiter les programmes de recherche sur sa validation.

## **Évaluation de la supériorité en terme ergonomique et en précision du positionnement**

Dans un premier temps nous chercherons à quantifier dans quelle mesure le robot amène un gain en terme de précision et en terme d'aisance de maniement. Pour cela nous allons réaliser les cartes motrices des deux hémisphères en déterminant à l'avance les points à stimuler. Chacun des 10 sujets participera à deux séances débutant aléatoirement par l'une ou l'autre condition : placement manuel sous le guidage d'un neuronavigateur, ou placement robotisé. Le manipulateur devra évaluer sur une échelle visuelle analogique plusieurs paramètres ayant trait à la vitesse de réalisation, l'aisance de manipulation, la fatigue engendrée ainsi que les différents problèmes rencontrés. Le système de neuronavigation utilisé sera le système de référence dans le monde de la rTMS : Brainsight. Il sera manipulé par un opérateur entraîné. Pour chaque point (100 par hémisphère), il sera possible de calculer l'écart entre la position désirée et la position réelle de la bobine enregistré lors de chaque stimulation. Deux indices serviront à l'évaluation : l'écart entre les deux moyennes sur les 200 points pour établir une supériorité statistique, mais aussi un indice plus significatif cliniquement, concernant le nombre de positionnements présentant un écart supérieur à 5 mm de la cible. En effet, on estime que la résolution d'une bobine en 8 est au mieux de cette amplitude.

## **Évaluation de la supériorité d'une stimulation homogène vs. stimulation ponctuelle**

Le grand avantage du robot sera de pouvoir reproduire sans fatigue les stimulations homogènes que nous avons trouvées supérieures au positionnement unique en

phase de test lors du protocole sur les hallucinations. Dans ce cas, les populations visées seront les populations de patients déprimés ayant résisté à un traitement antidépresseur bien conduit pendant une durée suffisante, les populations de patients hallucinés réfractaires, et les patients présentant des troubles obsessionnels compulsifs insuffisamment améliorés par la thérapeutique usuelle. Mais il n'est pas question d'évaluer cette supériorité en terme de supériorité d'efficacité clinique, notre activité n'y suffirait pas. Il faudra pour cela une étude multicentrique menée à l'échelle Européenne ou Internationale. Aussi il nous semble plus pertinent d'évaluer cette supériorité sur un marqueur biologique. Nous allons utiliser l'imagerie comme marqueur en évaluant avant et après le niveau d'activité anomal défini par le niveau d'activité du SAM pathologique ou de l'hyper-métabolisme défini par l'ASL. Nous envisageons une étude croisée en simple aveugle (l'évaluateur, le patient ayant toute probabilité de sentir la différence). Chaque patient bénéficiera d'une imagerie à titre de bilan localisateur. La cible sera alors définie et on stimulera le patient pendant 4 semaines soit sur un point fixe (le point où la différence statistique est la plus marquée), soit de façon homogène sur l'ensemble de la cible. Au terme de cette période le patient sera réévalué par l'imagerie. Suivra une seconde période de 4 semaines durant laquelle il bénéficiera de la condition de stimulation inverse à la précédente au terme de laquelle le patient sera à nouveau évalué par imagerie. Bien entendu l'amélioration clinique sera, elle aussi, notée afin de mieux définir la taille d'effet qu'il sera possible d'attendre. Ceci nous permettra de définir le nombre de sujets pour une étude de supériorité en terme clinique. Il s'agit là d'une stratégie couramment utilisée par les laboratoires dans le développement d'une molécule (dite phase 2b) avant d'investir dans une étude pivot (phase 3). Bien qu'à terme l'évaluation se fera sur chaque pathologie de façon indépendante, il s'agit dans un premier temps de tester la supériorité d'une stimulation homogène par rapport à une stimulation ponctuelle sur une anomalie fonctionnelle. Une première analyse pourra donc être menée indépendamment du type de pathologie considérée. Nous prévoyons d'inclure environ 50 patients sur 2 ans.

Ces deux études sont financées par l'ANR Tech 2008. La première a obtenu un PRI, et nous sommes en train d'en faire la demande pour la seconde.

Ces projets permettront d'étendre la palette de techniques de stimulation qui seront parallèlement développées en clinique : la stimulation électrique trans-crânienne par courants continus, ou la stimulation électrique profonde par stimulateur implanté. Nous espérons à l'avenir développer des techniques permettant de réaliser une stimulation profonde 'crâne fermé'.

### **Étude du corréla neurologique des hallucinations entre différentes formes de troubles psychotiques**

En réunissant nos données avec Renaud Jardri de Lille, nous avons collecté une imagerie "de repos" chez plus de 45 patients hallucinés. Ces patients correspondent à des formes différentes de schizophrénies : systématisée vs paraphrénie affective principalement. Nous nous demandons si ces formes ne pourraient pas avoir un mécanisme hallucinatoire différent, et donc une signature IRMf-SAM qui permettrait de les différencier. Nous avons entrepris de les classifier, et nous allons contraster une analyse dimensionnelle (intensité du symptôme) à une analyse catégorielle (groupe d'appartenance) sur la composante SAM supposée responsable des symptômes, ainsi que sur la connectivité.

### **Étude des troubles psychotiques en phase aiguë**

Jusqu'à présent les troubles psychotiques ont essentiellement été étudiés en phase de rémission. Il y avait certainement l'idée sous-jacente de se rapprocher du noyau même de la psychose supposé inébranlable et peut-être dans son état le plus pur en dehors de l'épisode. Cette notion est au moins en partie née d'une confusion entre deux notions introduites au début du 20ème siècle et bien explicitées par Eugène Bleuler:

- La notion de symptômes fondamentaux, c.-à-d. les symptômes présents en continus même en dehors des épisodes florides de la pathologie,
- Et la notion de symptômes primaires, c.-à-d. les symptômes découlant directement du processus pathologique (pour Bleuler, la "spaltung").

Henri Ey, ainsi que certains auteurs anglo-saxon ont admis l'égalité entre symptômes fondamentaux (continus) et symptômes primaires. Pourtant plusieurs symptômes non fondamentaux (donc accessoires) comme les hallucinations sont reconnus

comme des symptômes primaires par Bleuler et inversement. Si cette équivalence "fondamental = primaire" paraît logique elle n'en reste pas moins une théorie ne reposant sur aucun fait. Or la description des psychoses proposée par l'école de Wernicke-Kleist-Leonhard, en particulier pour les formes à composante épisodique (psychoses cycloïdes et schizophrénies non-systématisées) nous amène à la mettre en doute et doit conduire à tester cette hypothèse. Dans quelle mesure la connectivité anatomique et fonctionnelle diffère-t-elle entre une phase d'exacerbation et une phase de rémission ? Quelle part joue la composante thymique régulièrement observée dans les formes les plus bruyantes ? Les différences entre les patients sont-elles mieux expliquées par une approche dimensionnelle ou catégorielle ?

Pour y répondre, je souhaiterais débiter une étude où chaque patient admis en phase d'exacerbation, se voit proposer une IRM anatomique (3DT1, T2, FLAIR, T2\*, DTI, MTI), et fonctionnelle (ASL et SAM). La durée d'obtention d'une IRM en clinique est parfois prohibitive et rien que la possibilité d'y avoir accès dès les premiers jours d'hospitalisation constituerait un bénéfice pour le patient. En plus, seront collectés un certain nombre d'informations épidémiologiques, familiales, psychométriques, et éventuellement biologiques. Pour ces dernières, nous envisageons à la fois le dosage d'un très grand nombre de marqueurs (métaboliques, neuro-endocriniens, inflammatoires, immunitaires ...) et la mise en banque de l'ADN. Une fois le patient stabilisé, le même bilan lui sera proposé pour comparer la phase aiguë à la phase stable (bien entendu le prélèvement ADN ne sera proposé qu'une seule fois). Ces différentes composantes correspondront à des consentements différents, cela afin de ne pas compromettre la mesure de l'un ou l'autre paramètre par le refus d'un seul (la partie génétique étant sans doute critique). Autant que faire se peut, les apparentés seront contactés pour contribuer à l'étude en participant aux mêmes examens.

Une population contrôle se verra proposer le même ensemble de tests. Il s'agira à la fois d'une population de sujets sains, mais aussi une population de patients hospitalisés pour une raison médicale autre, mais justifiant d'un arrêt prolongée d'activité (à définir).

Les domaines biologiques et génétiques dépassant notre domaine de compétence, nous envisageons de nous associer à d'autres équipes. La génétique serait réalisée en collaboration avec le Pr Jean-Louis Mandel (IGBMC, Strasbourg), et la biologie

avec l'équipe du Dr Sabine Bahn (Cambridge Centre for Neuropsychiatric Research - Angleterre).

Il s'agit avant tout de collecter des données dans un but exploratoire. L'objectif principal étant de mettre en évidence d'éventuelles catégories, en croisant les analyses sur la base d'une corrélation entre la clinique et un test (méthode des corrélations cliniques classique en médecine), ou entre deux tests supposés indépendants. Par exemple, on pourrait imaginer que les épisodes de paraphrénies affectives s'accompagnent d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique d'origine immunitaire (augmentation de la S100B trahissant l'ouverture de la barrière et activation d'une des voies de l'immunité telle que cela a été observé en phase aigüe). Sur le plan de l'imagerie cela pourrait s'accompagner d'un œdème sous cortical (déjà rapporté en DTI dans la phase aigüe) seulement présent pendant l'épisode, mais laissant comme séquelle une diminution de volume cortical et une réduction de la connectivité fonctionnelle à distance de celui-ci.

Bien entendu nous n'envisageons pas de pouvoir descendre à ce niveau de finesse dans l'analyse avant d'avoir pu collecter un grand nombre de cas. Mais dès les premières observations collectées, il sera possible d'effectuer des premières analyses globales (patients psychotique vs témoins et/ou apparentés) que nous affinerons au fur et à mesure que les effectifs le permettront (groupes de patients entre eux et analyse de corrélation avec des dimensions). Ces premières analyses pourraient aussi faire l'objet d'études de cas (cf. ci-après).

### **Étude clinique de cas : un complément pour les formes chroniques de la maladie**

Les schizophrénies systématisées se sont révélées être les plus fréquemment adressées au Centre Expert auquel je participe. Tellement éloignées parfois de la clinique de la CIM ou du DSM, et devenues rares, elles déroutent le psychiatre qui perçoit rapidement la limite des traitements actuels. Aussi, bien que rares, il nous est possible d'en observer un nombre conséquent. Malheureusement pour le moment il n'est pas envisageable de décrire des cohortes, puisqu'il existe 16 formes simples et 37 formes combinant celles-ci. Pour autant elles pourraient nous apporter des

informations précieuses sur les mécanismes en jeu, et nous envisageons de les publier sous forme de cas cliniques (exemple Bennona-Greene *et coll.*, 2010)

### ***Exploration des confabulations dans une paraphrénie affective***

Cette étude inaugure une des approches que je souhaite promouvoir pour tester les hypothèses de continuum vs catégorie pour les troubles psychotiques. Les confabulations ne sont pratiquement plus reconnues et donc pratiquement plus étudiées en psychiatrie. Elles ne sont pas considérées comme une composante des troubles psychotiques. La nosographie de WKL en retrouve dans de nombreuses formes, mais un même nom ne doit pas masquer des divergences dans l'expression clinique. De la même façon que nous cherchons à différencier la physiopathologie des hallucinations, nous voudrions explorer les différentes formes de confabulations. Les confabulations se prêtent particulièrement bien à une étude de cas à l'identique de ce qui se pratique en neuropsychologie : exploration cognitive classique, étude en imagerie anatomique et fonctionnelle, explorations électrophysiologiques.

Bien que plusieurs patients aient déjà pu être isolés, celui que nous avons pu explorer répond au diagnostic de schizophrénie selon les critères de la CIM et du DSM. Il répond aussi aux critères de paraphrénie affective de Leonhard, rangé dans les psychoses dont l'évolution est rémittente-progressive, c.-à-d. faite de poussées et entrecoupées de rémissions qui sont de moins en moins libres de symptômes. Chez le sujet, les souvenirs confabulés semblent servir de point de fixation au délire.

Les objectifs principaux sont de savoir si ce patient se différencie :

- a) des autres formes de confabulation spontanée (Korsakow et lésion frontales type AVC de l'artère communicante antérieure). L'absence de syndrome amnésique pourrait le suggérer.
- b) mais surtout des autres schizophrénies, en particulier en ce qui concerne les fonctions d'inhibition des rappels inadéquats lors d'une tâche de reconnaissance continue (Schnider, 2003).

Pour soutenir les comparaisons, nous thésaurisons sur les données acquises sur des populations de témoins et de schizophrènes au cours de nos différentes études. A terme, si un processus identique à celui mis en cause pour les formes neurologiques semble spécifiquement atteint, des approches de remédiation spécifique pourraient

être envisagées. Leur efficacité thérapeutique achèverait de valider l'approche en lui donnant aussi une pertinence thérapeutique<sup>4</sup>.

### ***Dans le futur, l'étude des hébéphrénies et des catatonies***

Il nous semble que d'autres schizophrénies systématisées de Leonhard peuvent faire l'objet d'une approche cas unique avec les instruments de la neuropsychologie cognitive et de l'imagerie. Nous allons débiter par les formes qui sont les plus proches des tableaux neurologiques et donc pour lesquelles les instruments existent. Une des première entité que nous allons explorer sera l'hébéphrénie autistique, la forme la plus avancée d'aplatissement presque isolé de l'affect et de la motivation avec une préservation relative des capacités intellectuelles. Nous nous attendons à une atteinte du cortex orbito-frontal et le choix des premiers tests sera guidé par cette hypothèse (exemple : "gambler" avec mesure de la conductance cutanée, reconnaissance continue de Schnider, olfaction), mais nous allons aussi étudier des tests sur la gestion des émotions (exemple: Stroop émotionnel).

Enfin certaines catatonies de l'école de WKL se prêtent particulièrement bien à cette approche. Rappelons que le terme de catatonie n'a pas ici le même sens que celui que lui ont donné la CIM et le DSM. Dans la terminologie de WKL, plus proche de celle de Kraepelin, il s'agit d'une appellation générique pour toutes les formes de schizophrénies dans lesquelles l'atteinte prédomine sur la sphère psychomotrice, c.-à-d. des fonctions s'étendant de la décision à l'action. La catatonie maniérée, proche du syndrome de perte d'auto-activation psychique et la catatonie proskinétique, qui se manifeste par une absence de dynamisme propre et une obéissance passive à l'examineur seront les premières étudiées et nous nous associeront pour cela à l'équipe de Würzburg dont c'est la spécialité et qui suit plusieurs de ces patients.

A nouveau, les objectifs principaux sont de savoir si ces patients se différencient :

- a) des formes neurologiques de ces tableaux.
- b) des autres schizophrénies. Dans la mesure du possible nous allons tenter de comparer les performances cognitives ou les anomalies en imagerie entre les différents types de patients pour tenter de mettre en évidence une double

---

<sup>4</sup> Ces patients ne présentent aucune réponse spécifique aux neuroleptiques, qui sont inefficaces sur les confabulations.

dissociation qui est classiquement admise comme une démonstration d'entité séparées en neurologie.

La pertinence clinique d'identification de ces formes reposant sur la mise au point de thérapies spécifiques, il se trouve que la stimulation magnétique trans-crânienne et/ou dans le cas de la catatonie maniérée, la stimulation cérébrale profonde seraient des stratégies envisageables avec des cibles identifiées par analogie aux modèles neurologiques (dans le cas où le bilan serait compatible).

### **Collaborations**

Enfin, je mentionne rapidement des projets de recherche qui ne s'inscrivent pas dans mon axe principal mais qui sont l'application des techniques que j'ai mises au point ou simplement la mise à disposition de mes compétences en imagerie au profit de la communauté:

#### ***Prédictibilité de l'évolution d'un trouble cognitif modéré (MCI) vers la démence d'Alzheimer en IRMf-SAM***

J'ai proposé l'utilisation de la technique IRMf-SAM pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer au stade MCI. En effet, la composante dite active "par défaut" (cf. plus haut) correspond au réseau concerné par les premières déconnexions et morts cellulaires dans la maladie d'Alzheimer. C'est aussi celui qui présente les plus fortes réductions de métabolisme. L'IRMf-SAM et l'imagerie ASL pourraient s'avérer des méthodes plus sensibles que le PET, mais aussi plus rapides et non irradiantes.

Le Dr François Sellal et moi-même avons obtenu le financement de ce projet par un PHRC régional. Ce projet sera mené avec les Dr Frédéric Blanc et Benjamin Cretin en l'intégrant à un PHRC national sur la prédiction de l'évolution en phase pré-démentielle. Ce protocole débutera fin septembre 2010.

#### ***Utilisation de l'IRM comme prédicteur du devenir des patients comateux***

Ce projet est dirigé par le Dr Stéphane Kremer et le Pr Francis Schneider. Je contribue au traitement des données d'IRM fonctionnelle acquises au repos selon le même protocole que celui que nous utilisons. Notre technique sera comparée à une

technique d'analyse de la connectivité en réseau proposée par Sophie Achard de Grenoble. Les résultats sont encourageants puisque sur les 7 patients analysés, les seuls qui se soient réveillés étaient ceux qui ont présenté des SAM observées chez le sujet normal. Ce protocole dépasse la simple étude en IRM fonctionnelle puisqu'il comprend aussi une analyse structurale en DTI ainsi que des modalités d'imagerie plus classiques.

### ***Physiopathologie ciliaire, neurosensorielle et métabolique du syndrome de Bardet-Biedl***

L'équipe du Pr Hélène Dollfus s'intéresse à la physiopathologie du syndrome de Bardet-Biedl. Il s'agit d'un ensemble d'anomalies génétiques qui semblent avoir comme voie physiopathologique finale commune une anomalie du cil fixe. Le rôle du cil dans les différents troubles observés dans ce syndrome reste à explorer. J'ai apporté ma compétence en imagerie pour l'exploration cérébrale de ce syndrome. Pour cela je co-encadrerai Mme Valérie Greene-Bennouna. Ce projet est soutenu par un PHRC et doit débuter en septembre 2010.

### **Conclusion**

Si l'étude de la connectivité et de l'intégration fonctionnelle semble être une piste prometteuse, elle pourrait ne concerner que la fraction de la population qui se prête aux études d'imagerie (principalement les psychoses cycloïdes).

Avant de progresser plus avant dans la recherche étiologique je souhaite rationaliser l'orientation que celle-ci devra prendre en testant l'hypothèse d'un continuum vs. le modèle catégoriel. Devant l'absence de rationnel pour choisir l'une ou l'autre approche, mon travail tentera justement d'apporter des arguments permettant de fonder une opinion reposant sur plus qu'une théorie. Démontrer l'indépendance de deux entités et par là même valider le modèle catégoriel reposera sur la démonstration d'une double dissociation. A l'inverse, l'observation d'une absence de différence à l'échelle du groupe associé à la présence d'une corrélation en fonction d'une dimension rationaliserait le choix du modèle de continuum.

Une fois l'orientation choisie, il nous appartiendra de remonter la chaîne de causalité jusqu'aux étiologies : lésion de la substance blanche, fluctuation de la vigilance, rupture de la barrière méningo-encéphalique, rôle de l'hyperdopaminergie ou plus largement de la dérégulation végétative...

## Bibliographie

- Astrup, C. (1979). *The chronic schizophrenias*. : Universitetsforlaget, Oslo.
- Barcia, D. (1998). *Psicosis cicloides: Psicosis marginales, Bouffées délirantes*. : Triascastelas, Madrid.
- Beckmann, H. & Franzek, E. (1992). Deficit of birthrates in winter and spring months in distinct subgroups of mainly genetically determined schizophrenia.. *Psychopathology*, 25, pp. 57-64.
- Beckmann, H. & Franzek, E. (1997). The genetic heterogeneity of "schizophrenia". In E. Franzek & G. S. Ungvari (Eds.), *Recent advances in Leonhardian nosology*. : International Wernicke-Kleist-Leonhard Society, Wuertzburg, Germany. pp. 115-139.
- Boucart, M., Meyer, M. E., Pins, D., Humphreys, G. W., Scheiber, C., Gounod, D. & Foucher, J. (2000). Automatic object identification: an fMRI study. *Neuroreport*, 11, pp. 2379-2383.
- Brown, P. & Marsden, C.D. (1998). What do the basal ganglia do?. *Lancet*, 351, pp. 1801-1804.
- Dawson, M. E., Nuechterlein, K. H. & Schell, A.M. (1992). Electrodermal anomalies in recent-onset schizophrenia: relationships to symptoms and prognosis. *Schizophr Bull*, 18, pp. 295-311.
- Detour, J., Foucher, J. R., Marrer, C., Gounot, D. & Danion, J.M. (2005). Les "aires de l'album de famille" : une étude IRMf des corrélats neuro-fonctionnels d'une utilisation écologique de la mémoire à long terme. *Journées de neurologie de langue française 2005, Revue Neurologique*.
- Diebold, F., Foucher, J. & Meyer, M. (2000). Evaluation of mixed clustering for fMRI analysis. *Neuroimage*, 11, p. S503.
- Faisan, S., Thoraval, L., Armspach, J., Foucher, J. R., Metz-Lutz, M. & Heitz, F. (2005). Hidden Markov event sequence models: toward unsupervised functional MRI brain mapping.. *Acad Radiol*, 12, pp. 25-36.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E. & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia.. *Neuropsychol Rev*, 15, pp. 73-95.
- Bennouna Greene M, Frank J, Kremer S, Bursztejn C, Foucher J. (2010) Manic psychosis and auditory hallucinations secondary to traumatic brain injury in a 13 year-old-boy. *Clin Psychiatry*. *Sous presse*
- Foucher JR. (2010). Anxiety-happiness psychosis. In: *Symposium zur interdisziplinären Arbeit in der Sozialpsychiatrie*, Schröder (ed). *Sous presse*

Foucher JR, Bennouna Greene V. (2010) La CIM et le DSM ou l'impossible validation : Pourquoi le vers est dans le fruit. *Ann Med Psychol (Paris)*. *Sous presse*

Foucher JR. (2009) *35 Psychoses : la Classification des Psychoses Endogènes de Karl Leonhard*. Paris: BOD.

Foucher, J. R. (2001a). *Intégration fonctionnelle cérébrale : concepts et méthodes*. Unpublished master's thesis.

Foucher, J. R. (2001b). Synchrony, from cognition to seizure. *Epileptic Disord, Special Issue*, pp. 91-98.

Foucher, J. R. (2007b). *L'intégration fonctionnelle cérébrale dans la schizophrénie*. Thèse de science.

Foucher, J. R. & Luck, D. (2006). Psychosis related to neurological conditions: pro and cons of the dis- / mis-connectivity models of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 8, pp. 17-27.

Foucher, J. R., Lacambre, M., Pham, B., Giersch, A. & Elliott, M.A. (2007a). Low time resolution in schizophrenia Lengthened windows of simultaneity for visual, auditory and bimodal stimuli.. *Schizophr Res*.

Foucher, J. R., Lalanne, L., Giersch, A., Elliott, M. A. & Pham, B.T. (2007b). Simultaneity perception disentangles different kinds of schizophrenic disorders. *WEBP - Eur Archiv Psychiat Clin Neurosci*.

Foucher, J. R., Lebossé, C., Renaud, P., Bayle, B. & de Mathelin, M. (2007c). Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a new non-invasive method that provides a potential non-invasive therapy for many functional brain disorders. *Asian Hospital & Healthcare Management*, [http://www.asianhnm.com/Knowledge\\_bank/articles/transcranial\\_magnetic\\_stimulation.htm](http://www.asianhnm.com/Knowledge_bank/articles/transcranial_magnetic_stimulation.htm).

Foucher, J. R., Luck, D., Chassagnon, S., Offerlin-Meyer, I. & Pham B T (2007d). Que manque-t'il à la rTMS pour devenir une thérapie ?. *L'encéphale*, in press.

Foucher, J. R., Luck, D., Giersch, A., Lacambre, M., Pham, B. T. & Elliott, M. (2006a). Lengthened windows of simultaneous perception in schizophrenia. *Schiz Res*, 81, p. 121.

Foucher, J. R., Otzenberger, H. & Gounot, D. (2003). The BOLD response and the gamma oscillations respond differently than evoked potentials: an interleaved EEG-fMRI study. *BMC Neurosci*, 4, p. 22.

Foucher, J. R., Otzenberger, H. & Gounot, D. (2004). Where arousal meets attention: a simultaneous fMRI and EEG recording study. *Neuroimage*, 22, pp. 688-697.

Foucher, J. R., Soufflet, L. & Varela, F.J. (2001). Long-range EEG-MEG synchrony in a verb generation task: a window into the functional integration of working memory. *Neuroimage*, , p. S668.

Foucher, J. R., Vidailhet, P., Chanraud, S. & Danion, J.M. (2003). An event-related study of conscious recollection and familiarity in schizophrenia. *HBM3003 - Neuroimage, CD-ROM*, , .

Foucher, J. R., Vidailhet, P., Chanraud, S., Gounot, D., Grucker, D., Pins, D., Damsa, C. & Danion, J. (2005). Functional integration in schizophrenia: too little or too much? Preliminary results on fMRI data. *Neuroimage*, 26, pp. 374-388.

Foucher, J. R., Vidailhet, P., Hodé, Y., Soufflet, L., Pham, B. T. & Danion, J.M. (2006b). The abnormalities of functional integration in schizophrenia: fMRI and MEG imaging are pointing to the same issues. *Schiz Res*, , .

Foucher, J., Meyer, M. E., Mauss, Y., Scheiber, C., Gounot, D., Marrer, C. & Grucker, D. (1998). Statistical Power Mapping : a help in fMRI study desing and interpretation. *MAGMA, ESMRMB 98 - 15th annual meeting*, 6, pp. 174-174.

Foucher, J., Meyer, M., Gounot, D., Scheiber, C., Namer, I. & Grucker, D. (1999). Cartographie cérébrale fonctionnelle préopératoire par IRMf. *Médecine Nucléaire*, 23, pp. 259-269.

Franck, N., Farrer, C., Georgieff, N., Marie-Cardine, M., Dalery, J., d'Amato, T. & Jeannerod, M. (2001). Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158, pp. 454-459.

Franzek, E. & Beckmann, H. (1998). Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study. *Am J Psychiatry*, 155, pp. 76-83.

Gaebel, W. & Riesbeck, M. (2007). Revisiting the relapse predictive validity of prodromal symptoms in schizophrenia.. *Schizophr Res*, 95, pp. 19-29.

Giersch A, Lalanne L, Corves C, Seubert J, Shi Z, Foucher JR, Elliott MA. (2009) Extended visual simultaneity thresholds in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 35:816-25

Hazlett, H., Dawson, M. E., Schell, A. M. & Nuechterlein, K.H. (1997). Electrodermal activity as a prodromal sign in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 41, pp. 111-113.

Karkar S, Faisan S, Thoraval L, Foucher JR. (2009) A multi-level parcellation approach for brain functional connectivity analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 3497-500.

Kraepelin, E. (2002). Lifetime editions of Kraepelin in English, Vol 2: Clinical Psychiatry. : Thoemmes Continuum, Bristol, England.

Le Van Quyen, M., Foucher, J., Lachaux, J., Rodriguez, E., Lutz, A., Martinerie, J. & Varela, F.J. (2001). Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J Neurosci Methods*, 111, pp. 83-98.

Lebossé, C., Renaud, P., Bayle, B., de Mathelin, M. & Foucher, J.R. (2007). A Robotic System for Automated Image-Guided Transcranial Magnetic Stimulation. *third IEEE-NIH Life Science Systems and Applications (LISSA 2007) NIH, Bethesda, Maryland, November 8-9, 2007*, , .

Leonhard, K. (2003). Aufteilung de endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie, 8. Auflage. : Thieme - Stuttgart.

- Lim, K. O., Choi, S. J., Pomara, N., Wolkin, A. & Rotrosen, J.P. (2002). Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study.. *Biol Psychiatry*, *51*, pp. 890-895.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal.. *Nature*, *412*, pp. 150-157.
- Luck D, Danion JM, Marrer C, Pham BT, Gounot D, Foucher J. (2010) The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. *Brain Cogn.* 72: 255-63.
- Luck D, Danion JM, Marrer C, Pham BT, Gounot D, Foucher J. (2010) Abnormal medial temporal activity for bound information during working memory maintenance in patients with schizophrenia. *Hippocampus. Sous presse.*
- Luck D., Foucher JR, Offerlin-Meyer I, Lepage M, Danion J-M. (2008) Assessment of single and bound features in a working memory task in schizophrenia. *Schizophrenia research.* 100: 153-60.
- Luck, D. (2006). *Etudes comportementales et anatomo-fonctionnelles du processus de binding en mémoire de travail chez le sujet sain et le patient schizophrène.* Thèse de science.
- Otzenberger, H., Gounot, D. & Foucher, J.R. (2005). P300 recordings during event-related fMRI: a feasibility study. *Brain Res Cogn Brain Res*, *23*, pp. 306-315.
- Otzenberger, H., Gounot, D. & Foucher, J.R. (2007). Optimisation of a post-processing method to remove the pulse artifact from EEG data recorded during fMRI: an application to P300 recordings during e-fMRI.. *Neurosci Res*, *57*, pp. 230-239.
- Paré, G., Jaana, M. & Sicotte, C. (2007). Systematic review of home telemonitoring for chronic diseases: the evidence base.. *J Am Med Inform Assoc*, *14*, pp. 269-277.
- Passat, N., Ronse, C., Baruthio, J., Armspach, J. P. & Foucher, J.R. (2007). Watershed and multimodal data for vessel segmentation: Application to the superior sagittal sinus. *Image and Vision Computing*, *25*, pp. 512-521.
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S. & Lönqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population.. *Arch Gen Psychiatry*, *64*, pp. 19-28.
- Pins, D., Meyer, M. E., Foucher, J., Humphreys, G. & Boucart, M. (2004). Neural correlates of implicit object identification. *Neuropsychologia*, *42*, pp. 1247-1259.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. & Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*, pp. 676-682.
- Schnider, A. (2003). Spontaneous confabulation and the adaptation of thought to ongoing reality. *Nature reviews. Neuroscience*, *4*, pp. 662-71.

Stöber, G., Franzek, E., Lesch, K. P. & Beckmann, H. (1995). Periodic catatonia: a schizophrenic subtype with major gene effect and anticipation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 245, pp. 135-141.

Stöber, G., Kocher, I., Franzek, E. & Beckmann, H. (1997). First-trimester maternal gestational infection and cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 96, pp. 319-324.

Stöber, G. (2000). Different etiological backgrounds in periodic catatonia and systematic catatonia. In E. Franzek, G. S. Ungvari, E. Rütther & H. Beckmann (Eds.), *Progress in differentiated psychopathology. : International Wernicke-Kleist-Leonhard Society, Würzburg, Germany.* pp. 280-291.

Stöber, G. (2001). Genetic predisposition and environmental causes in periodic and systematic catatonia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251 Suppl 1, p. I21-4.

Tononi, G., McIntosh, A. R., Russell, D. P. & Edelman, G.M. (1998). Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. *Neuroimage*, 7, pp. 133-149.

Turner, D. C., Clark, L., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P., Robbins, T. W. & Sahakian, B.J. (2004). Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia.. *Neuropsychopharmacology*, 29, pp. 1363-1373.

Vercueil, L. & Foucher, J. (1999). Risperidone-induced tardive dystonia and psychosis. *Lancet*, 353, p. 981.