

**UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG**

ANNEE : 2017

N° 240

**THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat
Diplôme d'Etudes spécialisées de Psychiatrie

Par

Mathilde Marguerite ROSER
née le 12 avril 1989 à Annecy

**La catatonie périodique.
Une étude exploratoire en IRM
quantitative multiparamétrique.**

Président de thèse : Pr Pierre VIDAILHET

Directeur de thèse principal : Dr Jack FOUCHER

Directeur de thèse associé : Dr Paulo LOUREIRO DE SOUSA

**UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG**

ANNEE : 2017

N° 240

**THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat
Diplôme d'Etudes spécialisées de Psychiatrie

Par

Mathilde Marguerite ROSER
née le 12 avril 1989 à Annecy

**La catatonie périodique.
Une étude exploratoire en IRM
quantitative multiparamétrique.**

Président de thèse : Pr Pierre VIDAILHET

Directeur de thèse principal : Dr Jack FOUCHER

Directeur de thèse associé : Dr Paulo LOUREIRO DE SOUSA

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	RPô CS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
CHELLY Jamel P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04	Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'Oncologie et d'hématologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01	Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète, nutrition et addictologie - Médicale B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01	Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Gériatrie Médecine Interne / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradiologie, imagerie ostéo-articulaire et radio-pédiatrique/HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Oncologie et d'hématologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114 (mission → 29.02.2016)	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie PO196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale, thoracique et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	NRP6 CS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHROEDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2017)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne A / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil 	42.01 Anatomie (option biologique)

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

CALABRESE Fiorella		Pôle de Biologie 4203 Service de Pathologie - HP	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (Option biologique)
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)
--------------	---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMY Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018 (Dispo → 31.12.2016)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DI MARCO Paola M0020		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GOETZ Christian M0030 (Dispo → 31.12.17)		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et explorations fonctionnelles in vivo / NHC et HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LACREUSE Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02	Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02	Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VAXMAN Martine M0075		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mme THOMAS Marion	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dre DEPIENNE Christel	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de cytogénétique / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr EYER Didier	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. d'urgences médico-chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Dr GARBIN Olivier	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Dr LAVIGNE Thierry	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique - Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HC
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> - SAMU-SMUR

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2014 au 31 août 2017)*
Néant
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FISCHBACH Michel (Pédiatrie / 01.10.2016)	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
JACQMIN Didier (Urologie) / 01.09.17	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KIEN Truong Thai (Parasitologie) / 01.09.03	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Mme Marion BERNARD-SCHWEITZER, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

INDEX DES TABLES ET FIGURES	16
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	18
INTRODUCTION	20
1. LA CATATONIE PERIODIQUE	25
1.1. INTRODUCTION A LA CLASSIFICATION DE KARL LEONHARD	25
1.1.1. GRANDS PRINCIPES DE L'ETABLISSEMENT DE LA CLASSIFICATION	25
1.1.2. VALIDITE DE LA CLASSIFICATION DE LEONHARD ET COMPARAISON AUX CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES	32
1.1.3. AVANTAGES ET LIMITES DE LA CLASSIFICATION DE LEONHARD	34
1.2. DESCRIPTION ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA CATATONIE PERIODIQUE	38
1.2.1. DESCRIPTION DE LA CATATONIE PERIODIQUE PAR KARL LEONHARD	39
1.2.2. LIENS AVEC LES CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES	45
1.2.3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DANS LA CLASSIFICATION DE LEONHARD	46
1.3. PROPOSITION DE CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA CATATONIE PERIODIQUE POUR LA RECHERCHE EN IMAGERIE	52
1.3.1. REMARQUES INTRODUCTIVES	52
1.3.2. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE RECHERCHE EN IMAGERIE POUR LA CATATONIE PERIODIQUE	54
CRITÈRES POUR UN DIAGNOSTIC CONFIRMÉ DE CATATONIE PÉRIODIQUE	54
CRITÈRES POUR LE DIAGNOSTIC D'ÉPISODE	55
CRITÈRES POUR LE DIAGNOSTIC DE SYNDROME RÉSIDUEL	57
1.4. REVUE DE LA LITTERATURE SUR LA CATATONIE PERIODIQUE	58
1.4.1. ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LA CATATONIE PERIODIQUE	58
1.4.2. ETUDES GENETIQUES SUR LA CATATONIE PERIODIQUE	64
1.4.3. ETUDES PHARMACOLOGIQUES SUR LA CATATONIE PERIODIQUE	70

1.5. SYNTHÈSE	75
2. <u>ÉTUDE DE LA CATATONIE PÉRIODIQUE EN IRM QUANTITATIVE</u>	
MULTIPARAMÉTRIQUE	78
2.1. INTRODUCTION À L'IRM QUANTITATIVE	78
2.2. OBJECTIF	81
2.3. MÉTHODOLOGIE	82
2.3.1. POPULATION	82
2.3.2. PROTOCOLE D'IMAGERIE	83
2.3.3. CALCUL DES CARTES PARAMÉTRIQUES ET PRÉ-TRAITEMENT DES IMAGES	86
2.3.4. ANALYSES STATISTIQUES	89
2.4. RESULTATS	92
2.4.1. DESCRIPTION DE NOS POPULATIONS	92
2.4.2. RESULTATS DE L'ANALYSE VOXEL À VOXEL	95
2.4.3. RESULTATS DE L'ANALYSE EN ROI	101
2.5. DISCUSSION	108
2.5.1. AUGMENTATION DE LA SUSCEPTIBILITÉ MAGNÉTIQUE X_M DANS LE CORTEX CINGULAIRE ANTERIEUR	108
2.5.2. RÉDUCTION DE LA FRACTION DE PROTONS LIÉS AUX MACROMOLÉCULES (MPF) DANS LA SUBSTANCE GRISSE DU SILLON TEMPORAL SUPÉRIEUR GAUCHE	112
2.5.3. LIMITES DE CE TRAVAIL	114
CONCLUSIONS	117
ANNEXES	121
ANNEXE 1 : LES 35 FORMES PRINCIPALES DE PSYCHOSES DE LA CLASSIFICATION DE LEONHARD	121
ANNEXE 2 : TRADUCTION EN FRANÇAIS DES CAS DE CATATONIE PÉRIODIQUE DE KARL LEONHARD	122
BIBLIOGRAPHIE	130

Index des tables et figures

TABLEAU 1 PRESENTATION DE LA CLASSIFICATION DE LEONHARD EN FONCTION DE L'EVOLUTION ET DE LA POLARITE	31
TABLEAU 2 PREVALENCE, AGE DE DEBUT ET SEX RATIO.....	60
TABLEAU 3 APPARENTES AU PREMIER DEGRE ATTEINTS DE CATATONIE PERIODIQUE	61
TABLEAU 4 ETUDES PANGENOMIQUES DANS LA CATATONIE PERIODIQUE.....	68
TABLEAU 5 ETUDES PORTANT SUR LE LOCUS 15Q15 DANS LA CATATONIE PERIODIQUE.....	68
TABLEAU 6 ETUDES PORTANT SUR LE LOCUS 22Q13 DANS LA CATATONIE PERIODIQUE.....	69
TABLEAU 7 CARACTERISTIQUES DES GROUPES	94
TABLEAU 8 CLUSTERS SIGNIFICATIVEMENT DIFFERENTS POUR XM CHEZ LES PATIENTS DANS LES REGIONS DEFINIES A PRIORI ($P \leq 0.01$, $K \geq 63$ VOXELS).	96
TABLEAU 9 : CLUSTERS POUR LESQUELS LES PATIENTS PRESENTENT UNE REDUCTION DU MFF DANS LES REGIONS DEFINIES A PRIORI ($P \leq 0.01$, $K \geq 63$ VOXELS).	98
TABLEAU 10 : CLUSTERS POUR LESQUELS LES PATIENTS PRESENTENT UNE REDUCTION SIGNIFICATIVE DU MFF PAR RAPPORT AUX TEMOINS EN ANALYSE « CERVEAU ENTIER » ($P \leq 0.001$, $K \geq 120$ VOXELS).....	100
TABLEAU 11 A. VALEURS DES DIFFERENTS PARAMETRES POUR LA SUBSTANCE GRISE DE LA ROI CINGULAIRE DROITE. B. VALEURS DES DIFFERENTS PARAMETRES POUR LA SUBSTANCE GRISE DE LA ROI CINGULAIRE GAUCHE. R1, R2 ET R2* SONT DONNES EN MS-1, FA EST UNE FRACTION, ADC EST DONNE EN MM2/MS, MPF EST EN % ET PSG EST UNE PROBABILITE. POUR RAPPEL, LE SEUIL DE SIGNIFICATIVITE EST DE 0.017 APRES CORRECTION POUR TESTS MULTIPLES.....	102
TABLEAU 12 : VALEURS DES DIFFERENTS PARAMETRES POUR LA SUBSTANCE BLANCHE DE LA ROI CINGULAIRE GAUCHE.	105
TABLEAU 13 : VALEURS DES DIFFERENTS PARAMETRES POUR LA SUBSTANCE GRISE DE LA ROI SILLON TEMPORAL SUPERIEUR GAUCHE.....	107

FIGURE 1 : AUGMENTATION DE XM CHEZ LES PATIENTS KP COMPARATIVEMENT AUX CONTROLES DANS LES REGIONS DEFINIES A PRIORI ($P \leq 0.01$, $K \geq 63$ VOXELS).	96
FIGURE 2 : DIMINUTION DE MPF CHEZ LES PATIENTS KP COMPARATIVEMENT AUX CONTROLES DANS LES REGIONS DEFINIES A PRIORI ($P \leq 0.01$, $K \geq 63$ VOXELS).	98
FIGURE 3 : RESULTATS DE L'ANALYSE « CERVEAU ENTIER » TESTANT UNE DIMINUTION DE MPF CHEZ LES PATIENTS KP COMPARATIVEMENT AUX CONTROLES ($P \leq 0.001$, $K \geq 120$ VOXELS).	100
FIGURE 4 : CORRELATION DE LA VALEUR DE XM DANS LA SUBSTANCE GRISE DU CORTEX CINGULAIRE DROIT ET GAUCHE AVEC : A. LE NOMBRE D'EPISODES, B. LE SCORE TOTAL DE LA PANSS, C. ET LE SCORE DE LA BFCRS.	103

Liste des abréviations utilisées

ADC : coefficient apparent de diffusion

BA : aire de Brodmann

BFCRS : Bush and Francis Catatonia Rating Scale

CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia

CIM : Classification Internationale des Maladies

CTR : groupe de sujets contrôles

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

DTI : Diffusion Tensor Imaging

ECT : électroconvulsivothérapie

EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement

FA : fraction d'anisotropie

FOV : champ de vue

GRAPPA : Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions

GWLS : Genome Wide Linkage Study

IRM : imagerie par résonance magnétique

KP : groupe de patients atteints de catatonie périodique

MGRE : Multi Gradient Echo

MPF : fraction de protons liés aux macromolécules

MP-RAGE : Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo

n. c. : non corrigé pour tests multiples

PANSS : Positive and Negative Syndrom Scale

pSB : probabilité pour voxel de contenir de la substance blanche pSG : probabilité pour voxel de contenir de la substance grise

pSSFP : partially spoiled Steady State Free Precession

SMA : aire motrice supplémentaire

SB : substance blanche

SG : substance grise

aMCC : cortex cingulaire moyen antérieur

MCC : cortex cingulaire moyen

QI : quotient intellectuel

rCMA : aire motrice cingulaire antérieure

ROI : région d'intérêt

R1 : relaxivité longitudinale

R2 : relaxivité transversale

R2* : relaxivité transversale apparente

SNP : single nucleotide polymorphism

SPGR : spoiled 3D GRE (Gradient Echo)

TR : temps de répétition

TE : temps d'écho

VBM : Voxel Based Morphometry V

FA : variable flip angle

χ_m : susceptibilité magnétique

Introduction

La psychiatrie semble avoir fait le choix d'adopter des classifications internationales comme le DSM (APA 2013 (1)) et la CIM (OMS 1994 (2)) qui définissent la majorité des troubles psychiatriques par une absence de cause organique pouvant les expliquer, comme le spécifie le critère du DSM « La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est à dire une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale. ». En réalité, ces classifications distinguent les troubles mentaux dont on connaît la cause - une affection médicale identifiée ou une substance - de ceux dont on ne connaît pas, ou pas encore la cause, et dont s'occupent principalement les psychiatres. Le concept médical de maladie regroupe en effet les patients non sur la base de leurs symptômes, mais celle de leur étiologie (cause) ou leur physiopathologie. Ces classifications décrivent des symptômes et des syndromes, liés à des maladies identifiées et à des maladies non identifiées. Ces classifications internationales ont été établies par consensus. Elles ont pour avantage la reproductibilité intercotateurs de leurs diagnostics. Elles ont également permis d'établir des prises en charge thérapeutiques, au moins symptomatiques.

Ces classifications ont largement été utilisées dans les recherches qui visaient à identifier la (ou les) cause(s) des troubles psychiatriques. Elles permettaient au moins, avec la reproductibilité intercotateurs, une homogénéisation de ce sur quoi portait la recherche. L'utilisation de ces diagnostics CIM/DSM n'a pas permis de mettre en évidence de support neurobiologique distinct pour ces différents diagnostics. On retrouve un *overlap* entre différents diagnostics de ces classifications

et des éléments étiopathologiques ou des altérations neurobiologiques. C'est surtout le cas pour le trouble bipolaire et les troubles dits du spectre schizophrénique, et ce, quel que soit le niveau depuis lequel on les observe. Au niveau anatomopathologique, les anomalies observées dans la schizophrénie comme la réduction des épines dendritiques et la réduction interneurons GABAergiques, sont également observées chez les sujets avec trouble bipolaire (Konopaske et al. 2014 (3) ; Benes et al. 2001 (4) ; Benes et al. 1998 (5)). Au niveau génétique, beaucoup de gènes de susceptibilité de la schizophrénie sont aussi des gènes de susceptibilité du trouble bipolaire, et pas seulement car certains le sont aussi à la dépression majeure et aux troubles du spectre autistique (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2013 (6)). Il n'est guère plus aisé de trouver des anomalies à l'IRM spécifiques de l'un des diagnostics du DSM et de la CIM (Ivleva et al. 2013 (7)). Il y a déjà 15 ans, Kupfer avait ainsi inscrit dans l'agenda de la recherche pour le DSM V la nécessité de changer de paradigme puisque « la réification des entités du DSM IV, au point où elles sont considérées comme étant équivalentes à des maladies, est ce qui obscurcira plutôt qu'élucidera les résultats des recherches »¹ (Kupfer et al. 2002 (8)). En dépit de cet agenda, le nouveau DSM, le DSM 5 qui est paru en 2013, n'a pas déconstruit les diagnostics de schizophrénie, de trouble bipolaire et de trouble schizo-affectif du DSM IV-R. Le manuel semble s'être finalement passé de la recherche de nouveaux paradigmes. Le directeur du NIMH a alors réagi en refusant de poursuivre le financement de recherches étiopathogéniques des catégories définies par ce manuel. Ces catégories définies par la CIM et le DSM, en plus d'une absence de différenciation biologique, ont pour défaut de ne pas être stables. Un même individu pourra changer de catégorie

¹ C'est notre traduction.

diagnostique au fil du temps, qu'il s'agisse de la schizophrénie, du trouble schizo-affectif ou du trouble bipolaire. Ceci sera développé plus loin dans une sous-partie.

On pourrait faire l'hypothèse qu'une seule et même maladie, avec son étiologie et sa physiopathologie propre, puisse avoir une expression clinique différente chez plusieurs individus, par exemple un diagnostic CIM/DSM de schizophrénie chez un individu et un diagnostic CIM/DSM de trouble bipolaire chez un autre, et concevoir un continuum pour l'expression clinique d'une même maladie chez plusieurs individus. Et il faudrait aussi faire l'hypothèse qu'une même maladie chez un même individu puisse avoir des expressions cliniques différentes au fil du temps et concevoir également un continuum. Ainsi, il faudrait réaliser des études transcatégorielles pour les études neurobiologiques à visée étiologique, justement pour isoler des maladies en fonction de leur cause et de leur physiopathologie communes. La question sera alors de déterminer quelles catégories CIM/DSM inclure dans ces études. Pour concevoir le continuum, une piste serait de définir des dimensions qui seraient présentes, à degrés d'intensité variables, dans les catégories qui avaient été définies. La question sera alors de démontrer la validité de ces dimensions. C'est plutôt cette voie, l'approche dimensionnelle, que semble prendre la recherche.

Le constat de l'absence de validité, en dehors de la conduite thérapeutique symptomatique à un instant t , des catégories des classifications internationales ne conduit cependant pas nécessairement à l'exclusion d'une approche catégorielle. Si des catégories définies montrent une validité, au moins clinique, sur la base de leur stabilité dans le temps, d'un pronostic propre à chaque catégorie, et même d'une étiologie différenciée cliniquement, celles-ci pourraient être l'objet de recherches biologiques à visée étiologique. C'est le choix que nous avons fait. Nous nous sommes intéressés à une classification des psychoses endogènes que la CIM et le

DSM avaient écartée : la classification de Wernicke-Kleist-Leonhard (Leonhard 2003 (9) ; Leonhard 2014 (10) ; Foucher 2009 (11)). Finalisée en 1968, elle propose des phénotypes diachroniques, c'est-à-dire valables pour la vie entière, avec une évolution naturelle différente selon les différentes formes, dont seules certaines formes sont hérissables, une hérissabilité qui est cette fois-ci homotypique, c'est-à-dire que les apparentés présentent le même phénotype, à l'inverse de ce qui a été observé pour les tableaux cliniques décrits par la CIM et le DSM et les autres plus fortement associés à des facteurs environnementaux (Foucher 2009 (11)). Aujourd'hui l'étiopathogénie des différents phénotypes de la classification de Karl Leonhard n'est pas encore connue. Certains phénotypes ont pourtant déjà fait l'objet de recherches antérieures, peu nombreuses du fait du très petit nombre de psychiatres ayant connaissance et maîtrise de cette classification. Nous avons donc cherché à mettre en évidence d'éventuelles anomalies anatomiques dans l'une de ces formes, la catatonie périodique, en utilisant une technique préfigurant ce que pourrait être une histologie *in vivo* : l'IRM multiparamétrique. Cette étude est la première étude en IRM quantitative combinant autant de paramètres à notre connaissance. Il s'agit aussi de la première étude utilisant certains paramètres d'IRM quantitative dans les troubles psychiatriques.

Nous décrivons d'abord, dans la première partie, la catatonie périodique. Afin de comprendre comment celle-ci a été isolée et comment le diagnostic en est fait, nous décrivons les grands principes de l'établissement de la classification de Leonhard et verrons en détail sa grande supériorité aux classifications internationales pour la stabilité des phénotypes dans le temps. Puis nous décrivons la clinique de la catatonie périodique en faisant son diagnostic différentiel avec les autres phénotypes de psychoses décrits par Karl Leonhard. Nous présenterons aussi les critères que

nous avons élaborés pour l'étude de ce phénotype en neuroimagerie. Ensuite, nous présenterons les travaux ayant déjà été conduits dans la catatonie périodique avant de présenter, dans la seconde partie, l'étude de la catatonie périodique en IRM quantitative multiparamétrique conduite pour notre thèse de médecine et visant à identifier un biomarqueur de ce phénotype clinique.

1. La catatonie périodique

1.1. Introduction à la classification de Karl Leonhard

Karl Leonhard (1904-1988) est un psychiatre allemand qui a établi une classification des psychoses endogènes comprenant 35 phénotypes différents². Nous précisons tout de suite que cette classification est bien une classification de psychoses endogènes et exclut ainsi les psychoses exogènes. Les psychoses exogènes sont celles qui ont commencé à être décrites par le psychiatre allemand Karl Bonhoeffer³ (1868-1948) et qui sont secondaires à une autre affection médicale connue (ou s'y intègrent) ou à la prise de toxiques comme l'alcool par exemple (12). Plutôt que de psychoses exogènes, on parle plus volontiers de psychoses organiques aujourd'hui.

1.1.1. Grands principes de l'établissement de la classification

Karl Leonhard va fonder son travail sur deux principes hérités de Karl Kleist (1879-1960), avec lequel il a travaillé de 1936 à 1955 à Francfort. Le premier est une observation clinique extrêmement détaillée de chaque cas, utilisant le minutieux recueil symptomatologique de Carl Wernicke (1848-1905), et c'est ainsi que sa

² En réalité, 35 formes principales et 36 formes combinées (cf. Annexe 1)

³ Il ne les appelait pas encore psychoses « exogènes » mais psychoses « symptomatiques »

classification comprendra 196 symptômes⁴. Le second est celui d'une approche longitudinale orientée vers le pronostic déjà utilisé par Kraepelin, qui avait ainsi distingué la psychose maniaco-dépressive, d'évolution phasique avec des épisodes de rémission, de la *dementia praecox* d'évolution déficitaire progressive jusqu'à un état terminal déficitaire. Karl Leonhard distingue lui les psychoses phasiques, évoluant par épisodes entrecoupés de rémissions complètes, comprenant les dépressions et manies pures, la psychose maniaco-dépressive et les psychoses cycloïdes, de psychoses évoluant par épisodes qui peuvent être intégralement rémittents en début d'évolution mais qui sont ensuite partiellement rémittents avec l'installation progressive d'un déficit⁵, qu'il appelle les schizophrénies non systématisées⁶, et enfin de psychoses, qu'il nomme les schizophrénies systématisées, pour lesquelles le déficit est présent dès le début de l'évolution, avec parfois une brève phase processuelle où il peut alors être accompagné de symptômes non spécifiques, et qui croît de façon insidieuse et très progressivement jusqu'à atteindre un plateau qui constituera l'état terminal.

Karl Leonhard, avec Edda Neele élève de Kleist avec lui à Francfort,

⁴ Il s'agit d'un nombre très important en regard du descriptif de Bleuler (95 symptômes) ou de Kraepelin (75 symptômes), et sans commune mesure avec le nombre nécessaire pour une classification des psychoses selon la CIM-10 (35 symptômes) ou le DSM-IV (30 symptômes) (Ungvari et Tang, Comments on the heterogeneity of schizophrenic psychoses 2000 (13))

⁵ La notion de déficit chez Leonhard comprend tous les symptômes qui ne disparaissent pas dans l'intervalle libre, quels qu'ils soient (délire, hallucinations, émoussement, anomalies psychomotrices etc...) et seuls les troubles qui présentent ce type d'évolution avec des symptômes résiduels s'appelleront des schizophrénies.

⁶ Le terme « systématisé » renvoie à un système neurologique. Leonhard fait l'hypothèse que les schizophrénies systématisées, avec leur symptomatologie clairement définie et monomorphe ainsi que leur évolution lente, auraient pour étiologie l'atteinte dégénérative d'un système cérébral déterminé. A l'inverse, il fait l'hypothèse que les schizophrénies non systématisées, avec leur gamme symptomatologique plus large et leurs poussées aiguës, pourraient être dues à une atteinte plus diffuse qu'un système cérébral circonscrit. (pp 4-5 Leonhard 2014 (10))

s'appuieront sur un troisième principe, celui de l'agrégation familiale. Ils font l'hypothèse que les psychoses survenant chez plusieurs individus d'une même famille (famille multiplexe), relèvent d'une étiologie commune (hérédité). La seule façon de pouvoir apprécier tout le spectre clinique d'une psychose due à une étiologie supposée spécifique et commune au sein d'une même famille, est d'extraire ce que des tableaux peuvent avoir de commun et de décrire un tableau caractéristique non pas sur un patient, mais sur une famille. Le regroupement qui en résulte permet de décrire les variations et de prendre en compte les inévitables recouvrements symptomatiques ou constellations de symptômes, et cette approche leur a été utile pour décrire les psychoses polymorphes, c'est-à-dire avec une symptomatologie changeante en fonction des épisodes, voire à l'intérieur du même épisode, d'abord pour les psychoses phasiques puis pour isoler les schizophrénies non systématisées.

Pour ces psychoses polymorphes, Leonhard et Edda Neele classeront les symptômes comme appartenant à des pôles ; ainsi « bipolaire » s'approche de « polymorphe » et à l'inverse les psychoses « unipolaires » ont une expression monomorphe. Si l'histoire de la psychiatrie a oublié Edda Neele, c'est bien elle qui a publié la première, pour son habilitation à diriger des recherches en 1949 (14), sur la distinction de psychoses phasiques unipolaires et de psychoses phasiques bipolaires, en prenant en compte leur charge héréditaire. Les psychoses phasiques unipolaires sont la manie pure, la mélancolie pure, ainsi que les dépressions et euphories pures. Les psychoses phasiques bipolaires sont la psychose maniaco-dépressive avec une forte charge héréditaire et les psychoses cycloïdes qui n'ont pas de charge héréditaire. Si l'on reconnaît aujourd'hui à Karl Leonhard et à Karl Kleist la distinction entre « unipolaire » et « bipolaire », Jules Angst reconnaît aussi que la classification

de Karl Leonhard était trop complexe et que les concepts de troubles unipolaires et de troubles bipolaires qu'il a proposés, avec Perris, ne recourent pas strictement ceux de Karl Leonhard (Angst et Marneros 2001 (15)).

Karl Leonhard étend la bipolarité à des psychoses qui ne sont pas purement phasiques et qui comportent un syndrome résiduel : les schizophrénies systématisées. Ainsi, sont des psychoses polymorphes et bipolaires dans la classification de Leonhard, la psychose maniaco-dépressive, les psychoses cycloïdes et les schizophrénies non systématisées et sont des psychoses unipolaires les dépressions et euphories pures ainsi que la manie pure et la mélancolie pure, les schizophrénies systématisées étant des psychoses monomorphes que l'on ne qualifiera pas d'unipolaires pour autant. Certaines formes bipolaires sont caractérisées par le fait qu'il n'est possible d'observer des symptômes uniquement d'un seul des deux pôles à un moment donné (ceci n'exclut pas qu'au cours du même épisode on ne puisse observer les symptômes de l'autre pôle, mais cela sera à un autre moment) ; c'est le cas des psychoses cycloïdes. D'autres formes se caractérisent en revanche par une mixité de symptômes des deux pôles, c'est-à-dire des symptômes appartenant aux deux pôles qui sont observés au même moment ; c'est le cas de la psychose maniaco-dépressive et des schizophrénies non systématisées. Toutes ces caractéristiques sont synthétisées dans le tableau 1.

Comme nous le disions, la charge héréditaire a été évaluée pour chaque groupe de psychose. Les psychoses à faible charge héréditaire sont les psychoses phasiques unipolaires⁷, les schizophrénies systématisées⁸ et les psychoses

⁷ autour de 6% des apparentés au premier degré (Leonhard 2003 (9) p. 295)

cycloïdes⁹ (psychoses phasiques bipolaires d'abord distinguées de la psychose maniaco-dépressive justement par l'absence de charge héréditaire puis dont la symptomatologie a été décrite en détail). Les psychoses avec une charge héréditaire à prendre en considération sont toutes des psychoses polymorphes et bipolaires et comprennent la psychose maniaco-dépressive¹⁰ et les schizophrénies non systématisées¹¹. La charge héréditaire, seule, ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre les différentes formes de psychoses et il est important de prendre en compte l'évolutivité mais surtout la symptomatologie clinique.

Héritage de Wernicke¹² et de Kleist, le psychisme est analysé par Leonhard selon trois grandes composantes : la pensée, les affects et la psychomotricité. Il classifera les troubles selon l'atteinte prédominante de l'une de ces trois composantes. Ainsi la famille des psychoses cycloïdes regroupe trois phénotypes selon la composante qui est atteinte de façon prédominante : la psychose confusionnelle (composante de la pensée), la psychose d'anxiété-félicité (composante affective) et la psychose motrice (composante psychomotrice). De même, la famille des schizophrénies non systématisées regroupe trois phénotypes selon la sphère qui est atteinte de façon prédominante : la cataphasie (composante de la pensée), la paraphrénie affective (composante affective) et la catatonie

⁸ autour de 2.5% des apparentés au premier degré atteints (Leonhard 2003 (9) p. 295)

⁹ autour de 5% des apparentés au premier degré atteints (Leonhard 2003 (9) p. 295)

¹⁰ autour de 20% des apparentés au premier degré atteints de psychose maniaco-dépressive (Leonhard 2003 (9) p. 295)

¹¹ autour de 15-20% des apparentés au premier degré atteints (Leonhard 2003 (9) p. 295)

¹² Carl Wernicke, dans sa « 2. Klinische Vorlesung » (16), présente les voies associatives (Associationsbahn) qu'il nomme « psychosensorisch », « psychomotorisch » et « intrapsychisch »

périodique (composante psychomotrice). Enfin la famille des schizophrénies systématisées est divisées en 3 groupes selon la composante qui est atteinte de façon prédominante : le groupe des paraphrénies systématisées (composante de la pensée), le groupe des hébéphrénies systématisées (composante affective) et le groupe des catatonies systématisées (composante psychomotrice). La dernière colonne du tableau 1 résume cela.

L'exploration de chacune des trois composantes est indispensable pour le diagnostic différentiel. Il s'agira de déterminer laquelle des trois est atteinte de façon prédominante.

Dans la seconde partie de sa carrière, Karl Leonhard testera la validité de sa classification, c'est-à-dire la reproductibilité des phénotypes qu'il a décrits – ce que nous développons dans la sous-partie suivante – mais aussi commencera à montrer une étiologie différenciée des différents phénotypes sur la base de données épidémiologiques – ce que nous développerons dans la sous-partie 1.4.1.

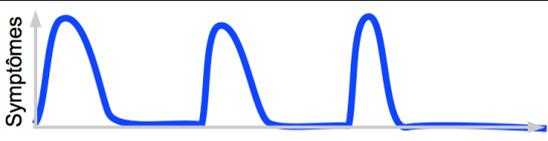
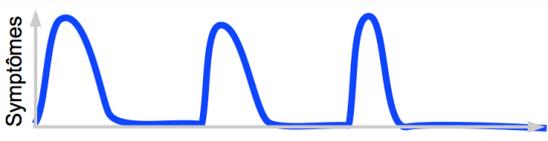
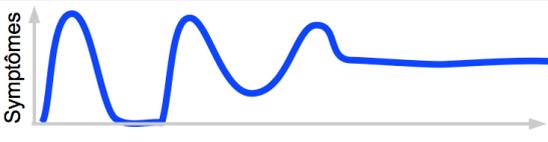
Famille	Evolution des symptômes au cours du temps	Polarité	Sous-types et formes
Dépressions pures et manies pures		Unipolaire	1 mélancolie pure et 1 manie pure 5 sous-types de dépressions pures et en miroir, 5 sous-types d'euphories pures
Psychose maniaco-dépressive		Bipolaire avec mixité des 2 pôles	Pas de sous-type
Psychoses cycloïdes		Bipolaire sans mixité des 2 pôles	P : confusionnelle A : anxiété-félicité M : motrice
Schizophrénies non systématisées		Bipolaire avec mixité des 2 pôles	P : cataphasie A : paraphrénie affective M : catatonie périodique
Schizophrénies systématisées		Mono-morphe	P : paraphrénies (6 formes) A : hétéphrénies (4 formes) M : catatonies (6 formes)

Tableau 1 Présentation de la classification de Leonhard en fonction de l'évolution et de la polarité

Pour les psychoses cycloïdes, les schizophrénies non systématisées et les schizophrénies systématisées, la composante psychique préférentiellement atteinte est spécifiée :

P pour pensée

A pour affective

M pour psychomotrice

1.1.2. Validité de la classification de Leonhard et comparaison aux classifications internationales

Comme nous l'avons dit dans notre introduction, cette classification permet une stabilité du diagnostic à 30 ans (85% en moyenne¹³) (Petho et al. 2008 (17)). D'autres études avaient évalué la stabilité des diagnostics de la classification de Leonhard. Celle-ci était en moyenne de 91% à 4 ans et de 86%¹⁴ à 10 ans (Astrup 1979 (18)) pour les schizophrénies (psychoses avec symptômes résiduels selon la définition de Karl Leonhard). La stabilité des diagnostics à environ 15 ans¹⁵ a été évaluée à 93% (von Trostorff et Leonhard 1990 (19)) pour l'ensemble des 71 phénotypes.

Si l'on doit la comparer aux classifications internationales comme la CIM et le DSM, celles-ci répertorient des troubles qui semblent présenter une certaine stabilité, du moins à court terme, comme la schizophrénie (92% à 6 mois) et le trouble bipolaire (83% à 6 mois) mais aussi des troubles qui manquent déjà de stabilité à 6 mois comme le trouble schizo-affectif (36% de stabilité) et le trouble psychotique bref (27%) (Schwartz et al. 2000 (20)). Le diagnostic de schizophrénie des classifications internationales est relativement stable au début de la maladie. Quatre ans et demi après le premier épisode, 90% des patients conservent leur diagnostic de schizophrénie (Fusar-poli et al. 2016 (21)) mais sur une dizaine d'années, ce diagnostic de schizophrénie tend à perdre en stabilité, avec une cohérence

¹³ Pour la catatonie périodique qui nous intéressera, 75% n'ont pas changé de diagnostic à 30 ans.

¹⁴ si l'on retire les paraphrénies affectives qui était un diagnostic peu reproductible dans le temps chez les patients suivis par Astrup

¹⁵ entre 13 et 17 ans

prospective de 69.5% (Baca-Garcia et al. 2007a (22)). La cohérence rétrospective du diagnostic de schizophrénie est en revanche médiocre, de 45.9% (Baca-Garcia et al. 2007a (22)). Le diagnostic de trouble bipolaire des classifications internationales manque de stabilité. A 7 ans, près de 30% des patients avec un diagnostic de trouble bipolaire ont changé de diagnostic (Chen et al. 1998 (23)) et sur une dizaine d'années la cohérence prospective du diagnostic de trouble bipolaire est seulement de 49% et sa cohérence rétrospective de 38% (Baca-Garcia et al. 2007b (24)). Le trouble schizo-affectif est un diagnostic qui pose question en termes de validité. A deux ans, seuls 18% des patients conservent ce diagnostic, et 61.9% ont changé de diagnostic pour celui de schizophrénie (Shrivastava et Rao 1999 (25)). Le trouble schizophréniforme, alors qu'il impliquerait un pronostic favorable s'il était un diagnostic stable, montre une cohérence faible (0.27) à 4 ans et demi (Fusar-poli et al. 2016 (21)). Le diagnostic d'épisode dépressif majeur avec symptômes psychotiques est lui aussi assez peu valide ; il peut décrire un épisode mais beaucoup de patients reçoivent par la suite un autre diagnostic. 45% des patients à 10 ans ont encore un diagnostic de dépression unipolaire, 16.4% ayant changé de diagnostic pour une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif et 9% ayant changé de diagnostic pour un trouble bipolaire (Ruggero et al. 2011 (26)). Les sous-types de schizophrénie ont eux-aussi une mauvaise cohérence sur une dizaine d'années, notamment le sous-type schizophrénie résiduelle de la CIM 10, qui est pourtant important en terme de pronostic fonctionnel, et qui a une cohérence prospective de 49.3% et surtout une cohérence rétrospective de seulement 24% (Baca-Garcia et al. 2007a (22)).

Ainsi les phénotypes cliniques décrits par Karl Leonhard montrent une cohérence prospective équivalente pour certains diagnostics les 5 premières années

puis supérieure à celle des diagnostics des classifications internationales. Il n'existe pas d'études sur la stabilité du diagnostic à 30 ans pour les classifications internationales puisque celles-ci ont redéfini plusieurs fois leurs diagnostics ces 30 dernières années. Nous ne disposons pas de données concernant la cohérence rétrospective des phénotypes de la classification de Leonhard, ce qui ne permet pas de faire de comparaison avec celle des classifications internationales.

1.1.3. Avantages et limites de la classification de Leonhard

Avec cette stabilité du diagnostic et le pronostic selon l'évolution naturelle du trouble qui est connu selon les formes de psychoses décrites par cette classification, nous pouvons voir un intérêt majeur de l'utilisation de la classification de Leonhard en routine clinique pour prédire le pronostic dès le premier épisode.

Les distinctions qui pourraient avoir le plus grand impact clinique, notamment dès le premier épisode, sont bien évidemment les psychoses cycloïdes et les schizophrénies non systématisées. En outre, ces deux groupes expliquent peut-être l'hétérogénéité du pronostic du trouble schizo-affectif (Marneros 2003 (27)) et aussi son manque de stabilité, mais pourraient aussi constituer ces phénotypes intermédiaires, au moins cliniques, entre le trouble bipolaire et la schizophrénie qui intéressent le B-SNIP¹⁶.

Les psychoses cycloïdes sont de bon pronostic puisqu'il n'existe aucun déficit résiduel entre les épisodes. Le plus fréquemment, c'est le diagnostic de trouble

¹⁶ Bipolar-schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes

schizophréniforme ou de trouble psychotique bref qui est porté mais tout de même le diagnostic de trouble schizo-affectif dans près de 10% des cas (Peralta et al. 2007 (28)). On imagine aisément qu'elles puissent se voir poser le diagnostic de schizophrénie si les symptômes ont évolué sur 6 mois... Pour ces psychoses cycloïdes se pose évidemment la question de la balance bénéfices-risques d'un traitement antipsychotique au long cours. S'il n'y a aucun symptôme résiduel entre les épisodes à traiter, le traitement n'aurait d'intérêt que s'il était efficace pour prévenir un nouvel épisode – ce qui n'est pas prouvé dans les psychoses cycloïdes pour les antipsychotiques – et il faudrait encore évaluer la fréquence des récurrences et juger alors si les effets secondaires des antipsychotiques sont acceptables au vu de la fréquence des récurrences. Leonhard, qui a surtout connu l'ère des antipsychotiques de première génération, ne traitait les psychoses cycloïdes par antipsychotiques qu'au cours des épisodes. Nous ne disposons pas d'étude évaluant spécifiquement l'intérêt des antipsychotiques au long cours dans les psychoses cycloïdes. Les études menées par Perris, bien que ses critères de psychoses cycloïdes ne recouvrent pas exactement les psychoses cycloïdes de K. Leonhard, montraient plutôt un intérêt du lithium pour prévenir la survenue d'épisodes ultérieurs (Perris 1978 (29))

Les schizophrénies systématisées sont aussi très intéressantes. Ce sont peut-être les troubles bipolaires (surtout pour les catatonies périodiques et les schizophasies) et les troubles schizo-affectifs qui changeront de diagnostic pour celui de schizophrénie, et ce sont surtout des pathologies qui évolueront vers un syndrome résiduel croissant et dont les symptômes résistent aux traitements dont nous disposons actuellement. Il convient de les identifier le plus tôt possible, surtout pour ne pas les confondre avec un trouble bipolaire et pour bien réduire la durée de

l'épisode avec des antipsychotiques, mais aussi pour prendre en charge le plus tôt possible le syndrome résiduel spécifique à chaque schizophrénie non systématisée.

Un autre intérêt de la classification de Leonhard est la prise en compte des symptômes psychomoteurs qui ont malheureusement été oubliés de la psychiatrie avant de refaire leur apparition avec l'intérêt croissant qui est accordé à la catatonie. Karl Leonhard a décrit 57 symptômes psychomoteurs là où les classifications internationales ne répertorient que 11 symptômes de catatonie¹⁷ (Ungvari et al. 2010 (30)) mais il a surtout décrit des formes de psychoses avec une atteinte prédominante de la psychomotricité dont l'évolution et le pronostic sont différents, entre la psychose motrice qui est une psychose cycloïde, la catatonie périodique qui est une schizophrénie non systématisée et les formes de catatonies systématisées. Il semblerait qu'il puisse être un enjeu de faire le diagnostic de psychose motrice quant au risque de syndrome malin des neuroleptiques ou de catatonie maligne. Comme le rappelle Jabs dans un article de revue sur les psychoses cycloïdes, sur les 9 patients qui avaient fait un syndrome malin, 7 présentaient une psychose motrice, mais il nous remémore aussi qu'Edda Neele avait rapporté en 1944, avant l'ère des neuroleptiques donc, que les cas de catatonie maligne étaient survenus chez des patients avec des psychoses motrices et qu'ils avaient tous répondu à l'ECT (Jabs et al. 2002 (31)).

Un autre avantage de cette classification est la mise en évidence par des études épidémiologiques d'une étiologie différenciée entre les différents phénotypes, certains comportant une héritabilité et une moindre association à des facteurs

¹⁷ Il y avait 11 symptômes de catatonie dans le DSM IV, il y en a 12 dans les DSM 5. L'échelle de catatonie la plus utilisée, celle de Bush et Francis, en répertorie 23.

environnementaux, et d'autres présentant l'inverse. Ceci sera plus développé dans la sous-partie 1.4.1. C'est un avantage à souligner en vue de la recherche de supports biologiques des troubles psychiatriques.

Si les concepts de la classification de Leonhard sont jugés pertinents, et parfois valides cliniquement comme cela est le cas pour les psychoses cycloïdes, aujourd'hui on lui reproche que le support neurobiologique soit insuffisamment établi (Peralta et al. 2007 (28)), mais c'est aussi le cas des diagnostics DSM et CIM de schizophrénie, trouble bipolaire et trouble schizo-affectif qui n'ont pas de support neurobiologique distinct.

D'autres concepts semblent être moins valides comme les euphories pures et la manie pure dont on peut douter de la réalité clinique et surtout Angst et Perris les ont remis en cause en 1968 du fait du terrain génétique qu'ils ont trouvé, eux, de commun à la manie pure et à ce qu'ils ont appelé le trouble bipolaire (Angst et Marneros 2001 (15)).

La principale limite de la classification de Karl Leonhard est surtout sa complexité. Elle est reconnue, y compris par ceux qui ont essayé de s'y intéresser et qui ont défendu certains concepts de Karl Kleist et Karl Leonhard comme la bipolarité et les psychoses cycloïdes, tels que Jules Angst ou Carlo Perris. Karl Leonhard a eu une reconnaissance de son vivant dès ses premiers travaux et la première version de sa classification¹⁸ puisque la direction du département de psychiatrie à la Charité de Berlin lui a été confiée en 1957. C'est en revanche à la Humboldt Universität qu'il

¹⁸ Ses premiers travaux, notamment la description des schizophrénies chroniques monomorphes (qu'il appellera ensuite schizophrénies non systématisées) ont été publiés en 1936. La première version de sa classification a été publiée en 1957 et n'incluait pas alors les schizophrénies non systématisées, qu'il avait pourtant déjà décrites pour certaines formes, et celles-ci apparaîtront dans la version de 1968.

a pris une chaire, en République Démocratique Allemande, alors que la Freie Universität Berlin avait déjà été créée en 1948 au début de la guerre froide par scission avec la Humboldt qui était en territoire soviétique. Le mur de Berlin, érigé en 1961, a donc été un frein à la diffusion de sa classification. La complexité de sa classification fait que celle-ci n'aurait certainement pas été adoptée par tous, mais le confinement de Karl Leonhard à Berlin Est l'a empêché de former plusieurs disciples et a limité ainsi la portée qu'aurait dû avoir sa classification. Malheureusement, le très petit nombre de psychiatres maîtrisant aujourd'hui la classification de Leonhard fait que peu d'études ont été conduites en se fondant sur cette classification.

Bien que complexe, mais les psychoses le sont, cette classification reste la seule à avoir distingué les psychoses à la fois en fonction de leur évolutivité prenant aussi en compte leur pronostic, de leur agrégation familiale et de leur symptomatologie clinique décrite très précisément. Avec en plus sa stabilité au cours du temps, on comprend vite que cette classification peut aider grandement à la compréhension des troubles psychiatriques et se prêter ainsi à la recherche.

1.2. Description et diagnostic différentiel de la catatonie périodique

La catatonie périodique, telle qu'elle a été décrite par Karl Leonhard, ne correspond pas à des accès de catatonie, tels que définis dans le DSM ou même par Fink et Taylor, qui seraient récurrents ou périodiques. Il s'agit d'une forme très

particulière de psychose et allons préciser sa symptomatologie. Nous ferons tout de même le lien avec les classifications internationales ou certains de leurs concepts en vue de faciliter la distinction à faire entre celles-ci et la conception de Karl Leonhard, car nous allons le voir, les patients avec catatonie périodique de Karl Leonhard répondent très rarement au diagnostic de catatonie selon le DSM. En vue de la conduite d'études sur ce phénotype, il nous a paru préférable d'essayer d'élaborer des critères diagnostiques.

1.2.1. Description de la catatonie périodique par Karl Leonhard

Karl Leonhard a isolé la catatonie périodique en 1942 comme une forme de psychose polymorphe, bipolaire, avec une importante charge héréditaire et avec une évolution marquée par des épisodes conduisant à la constitution progressive d'un syndrome résiduel (« Defektsyndrom ») spécifique de la catatonie périodique. Il s'agit d'une forme de psychose caractérisée par une atteinte de la psychomotricité. Il a décrit en détail la catatonie périodique dans sa classification (Leonhard 2003 (9), pp. 109-118)

La psychomotricité comporte l'ensemble des processus mentaux qui vont de la prise de décision à la programmation, à l'initiation et à la réalisation de l'action. Il y a donc le mouvement et la volonté. Les atteintes de la psychomotricité pour Carl Wernicke renvoyaient à des anomalies des mouvements ou de la production de langage qui étaient indépendantes de la volonté (Pfühlmann et Stöber 2001 (32)). Les altérations des mouvements ou de la production de langage survenant dans le cadre d'une atteinte de la sphère de la pensée ou de la sphère affective ne peuvent donc pas

être considérées comme des atteintes de la psychomotricité.

Il nous faut insister sur la distinction à faire sur des anomalies quantitatives et des anomalies qualitatives de la psychomotricité. Les anomalies quantitatives de la psychomotricité sont une augmentation de celle-ci, ou hyperkinésie, ou au contraire de réduction de celle-ci ou akinésie. Une forme de psychose est caractérisée par des anomalies purement quantitatives, donc sans anomalies qualitatives, de la psychomotricité, il s'agit de la psychose motrice qui appartient au groupe des psychoses cycloïdes. Les anomalies qualitatives de la psychomotricité sont ce que Karl Leonhard appelle « catatonie ». On retrouve donc ces anomalies de la psychomotricité dans les catatonies systématisées et dans la catatonie périodique. Dans la catatonie périodique, au cours des épisodes aigus, nous pouvons retrouver à la fois des anomalies quantitatives (hyper- ou akinésie) et des anomalies qualitatives de la psychomotricité, mais ce sont les anomalies qualitatives qui la caractérisent. Ces anomalies qualitatives de la psychomotricité atteignent la psychomotricité expressive et réactive et ces altérations empêchent la reconnaissance de l'expressivité des mouvements puisqu'ils deviennent distordus. Les mouvements sont pseudoexpressifs, l'on ne peut reconnaître leur caractère expressif. Les mouvements réactifs sont dysharmonieux, distordus, parasités par des parakinésies. Ces anomalies qualitatives de la psychomotricité expressive sont présentes dans le syndrome résiduel, on les retrouve aussi pendant les épisodes.

Nous insistons également sur ce qui est vraiment très caractéristique¹⁹ de la catatonie périodique, à savoir la mixité d'éléments du pôle excité hyperkinétique et du pôle inhibé akinétique à un même instant. Ainsi, les patients peuvent effectuer des mouvements itératifs avec un bras par exemple, alors que le reste du corps reste complètement immobile. Ou encore, dans une hyperkinésie générale, le visage peut rester bizarrement figé. Et à l'inverse, on peut observer des pseudo-expressions grimaçantes de la face chez des patients autrement akinétiques et hypomimiques. La présence d'un mélange entre excitation (hyperkinésie) et inhibition (akinésie) permet de faire le diagnostic différentiel entre la catatonie périodique et la psychose motrice.

Dans le cas d'un épisode hyperkinétique l'excitation motrice, s'accompagne de mouvements itératifs et stéréotypés²⁰ ; celle-ci est également caractérisée par l'impulsivité. Par exemple, les patients peuvent taper contre le mur de façon itérative, tirer leur lit de façon répétitive, émettre le même son encore et encore. D'autres comportements stéréotypés peuvent être par exemple de courir, de se mettre à trépigner, ou produire le même cri de façon répétée. Il existe aussi des parakinésies qui sont des mouvements distordus, saccadés et abrupts, sur un fond de raideur ayant souvent un caractère pseudo-expressif. Leur caractère saccadé peut faire évoquer des tics, « *Zuckung* » est d'ailleurs le terme employé par Karl Leonhard. On

¹⁹ Nous ne pouvons pas dire pathognomonique car des symptômes hyperkinétiques et akinétiques peuvent être observés au même moment dans des formes de catatonies systématisées combinées, comme par exemple la catatonie combinée parakinétique et négativiste.

²⁰ Les itérations sont des mouvements simples, répétés de la même façon, sans but ; et les stéréotypies en sont distinguées par leur composition plus complexe. Les actions répétées très élaborées, comme des rituels, sont appelées « maniérisme » par Karl Leonhard.

les distingue des tics car ces parakinésies ne peuvent être inhibées par la volonté, ce qui est le cas des tics au moins transitoirement avant de reprendre de plus belle après l'inhibition. Ainsi au niveau du visage, ces parakinésies peuvent prendre l'aspect de grimaces (*grimacing*). Ces parakinésies ont la caractéristique de prédominer au niveau de la partie supérieure du visage. Il y a une importante impulsivité pouvant prendre une tournure hétéro- agressive. Au cours d'un épisode ou d'une phase hyperkinétique, il est rare que les patients puissent se concentrer sur les questions, leurs propos sont la plupart du temps incohérents, avec un relâchement important et fréquent des associations ; c'est par impulsivité de la production du langage. Bien évidemment, dans la catatonie périodique il sera très probable d'observer aussi des symptômes akinétiques pendant une phase hyperkinétique. Pendant les phases hyperkinétiques, alors que les patients présentent des symptômes psychomoteurs, souvent ils ne rempliront pas les critères diagnostiques de catatonie du DSM 5.

Dans les épisodes ou phases d'inhibition, il y a une réduction quantitative des mouvements qui peut aller jusqu'à la stupeur. Un mutisme akinétique peut être observé. On peut trouver deux formes d'akinésie : une forme hypotonique où les sujets se laissent faire de façon passive, et une forme hypertonique où la tentative de mouvement passif rencontre une tension qui s'y oppose²¹. En l'absence de mouvements, il est fréquent de voir les patients adopter spontanément des postures non naturelles ; il s'agit bien d'une anomalie qualitative de la psychomotricité et pas

²¹ Comme dans la flexibilité cireuse (sans le maintien des positions qu'est la catalepsie)

simplement d'une réduction des mouvements conduisant à une posture figée. Il est alors aussi courant d'avoir une catalepsie, c'est-à-dire un maintien des postures imposées ; celle-ci se retrouve aussi dans la psychose motrice et l'on retrouve un maintien très bref de la posture imposée ou « *Haltungsverharren* » dans beaucoup de formes inhibées de psychoses bipolaires et cette anomalie de la posture n'est pas une atteinte pure de la psychomotricité, elle peut être secondaire à une inhibition de la pensée comme dans la cataphasie ou la psychose confusionnelle par exemple. On peut observer un négativisme, mais celui-ci sera associé à l'ambitendance motrice. Nous voyons que lors d'un épisode ou d'une phase akinétique, les patients avec catatonies périodiques peuvent parfois présenter suffisamment de critères pour remplir le diagnostic DSM 5 de catatonie, c'est à dire plus de 3 signes parmi les 12 répertoriés. Bien évidemment, dans la catatonie périodique il sera très probable d'observer aussi des symptômes hyperkinétiques pendant une phase akinétique.

A côté des symptômes psychomoteurs, on peut observer des fluctuations affectives. L'excitation comme l'inhibition psychomotrice sont fréquemment accompagnées d'une anxiété, qui peut faire le lit d'idées de référence. Les éléments de persécution sont rarement très prononcés, ils existent *a minima*, la participation affective est faible, et ils seront critiqués par le patient parfois même pendant l'épisode. Elles peuvent aussi être accompagnées d'hallucinations. Le pôle akinétique est fréquemment accompagné d'une humeur dépressive. L'élévation de l'humeur est plus rare. Les symptômes délirants et hallucinatoires sont aspécifiques du phénotype, ils sont souvent présents mais pas constants. Comme ce sont ceux que nous recherchons le plus dans une perspective schneiderienne, c'est ce qui peut conduire nos patients au diagnostic de schizophrénie paranoïde.

Le syndrome résiduel de la catatonie périodique lui est tout à fait spécifique. Il augmente au fur et à mesure des épisodes et les épisodes akinétiques laissent plus de symptômes résiduels que les épisodes hyperkinétiques. Il est caractérisé par une diminution du dynamisme et de la volition, associée à des anomalies psychomotrices. Dans les formes les plus légères, on observe juste une diminution du dynamisme mais dans les formes plus sévères c'est une apathie, voire un état complet d'hébétude. Les anomalies de la psychomotricité expressive et réactive composant le syndrome résiduel seront une raideur, une maladresse, une perte de l'harmonie des mouvements. Au niveau du visage, on observe une hypomimie et une tendance à une fixité du regard. Il y a aussi des éléments hyperkinétiques, notamment des parakinésies et surtout un grimacing au niveau du tiers supérieur du visage. Dans les formes les plus sévères, les patients restent hébétés, dans une posture bizarre. Le syndrome résiduel comprend donc, en plus d'une réduction du dynamisme et du drive, plutôt des éléments akinétiques, mais la mixité à des éléments hyperkinétiques signe le diagnostic. Les patients gardent une certaine impulsivité et peuvent donc subitement présenter une excitation motrice. Ceci est en réalité moins le cas depuis l'existence de traitements antipsychotiques. Entre les épisodes, les éléments hallucinatoires et délirants sont plutôt rares.

Nous avons nous-même traduit en langue française les cas que Karl Leonhard a décrits et commentés pour illustrer la catatonie périodique. Notre traduction est proposée en Annexe 2. Ces cas illustrent le polymorphisme de la catatonie périodique à la fois au sein d'une même famille mais aussi chez un même individu et ils illustrent la mixité de symptômes des deux pôles. Il s'agit de cas des années 1940

pour les plus récents survenus avant la découverte des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine en 1952 et qui montrent l'évolution naturelle, assez terrible sans traitement, de la catatonie périodique.

1.2.2.Liens avec les classifications internationales

Nous ne disposons que de très peu d'études rapportant les différents diagnostics posés chez les patients avec catatonie périodique. Il y a principalement celle de Neumärker qui portait seulement sur 12 patients (Neumärker 1995 (33) p.180). Il rapporte que les patients atteints de catatonie périodique se voient, en utilisant le DSM III-R attribuer les diagnostics de schizophrénie pour 50% d'entre eux, de psychose atypique pour 33% d'entre eux et de trouble bipolaire pour 17% d'entre eux. Selon les deux types de schizophrénie de T.J. Crow (Crow 1980 (34), 8% des catatonies périodiques correspondraient au type 1 (symptômes positifs au premier plan, évolution par épisodes aigus, bonne réponse aux neuroleptiques) et 33% au type 2 (symptômes négatifs au premier plan, évolution chronique, mauvaise réponse aux neuroleptiques). Effectivement, l'adynamisme, l'avolition jusqu'à l'apathie font monter le score des symptômes négatifs de schizophrénie.

Comme nous l'avons fait remarquer en décrivant la catatonie périodique, les patients pourront parfois remplir les critères diagnostiques de catatonie du DSM 5, surtout lors d'épisodes akinétiques très sévères, mais la majorité du temps ils ne les rempliront pas.

Ils peuvent remplir les critères de schizophrénie catatonique. Parmi les patients qui remplissent les critères de schizophrénie catatonique, on retrouve

autour de 45%²² catatonie périodique selon Karl Leonhard (Stöber et al. 1995 (35)). Mais le diagnostic de schizophrénie catatonique ne semble pas être le plus fréquent à être posé. Nous avons vu beaucoup de patients avec catatonie périodique qui s'étaient vu porter un diagnostic de schizophrénie paranoïde. Parfois, surtout lorsque le syndrome résiduel est léger, on retrouve effectivement des diagnostics de trouble schizophréniforme ou de trouble psychotique bref.

1.2.3. Diagnostic différentiel dans la classification de Leonhard

1.2.3.1. Diagnostic différentiel avec la psychose motrice

La psychose motrice est une psychose cycloïde. Son évolution se fait donc par épisodes aigus sans syndrome résiduel dans l'intervalle entre les épisodes. Elle est caractérisée par une atteinte de la psychomotricité mais celle-ci est purement quantitative. Les deux pôles sont aussi un pôle excité hyperkinétique et un pôle inhibé akinétique.

Le diagnostic différentiel est assez aisé entre les épisodes et se fait sur la présence du syndrome résiduel spécifique de la catatonie périodique. Cependant, en début d'évolution, il peut être absent et l'on doit se fonder sur les symptômes susceptibles de distinguer les deux formes au cours d'un épisode. Il s'agit bien évidemment de la mixité au sens strict de symptômes du pôle hyperkinétique et du pôle akinétique qui signera le diagnostic de catatonie périodique. La psychose

²² Parmi 183 schizophrénies de forme catatonique, 83 étaient des catatonies périodiques, 56 des catatonies systématisées et les 44 autres étaient probablement des psychoses motrices.

motrice se présentera sous la forme de symptômes hyperkinétiques et de symptômes akinétiques qui pourront être présents au sein d'un même épisode, par alternance, mais jamais au même instant. La psychose motrice étant une atteinte purement quantitative de la psychomotricité, des distorsions de la psychomotricité expressive ne peuvent être observées. Même dans le pôle excité ou hyperkinétique de la psychose motrice où une augmentation quantitative des mouvements expressifs est observée, ceux-ci garderont leur caractère expressif et ne seront pas distordus. Ceux-ci nous sembleront incongrus et inadaptés du fait de leur absence de lien avec ce que le sujet peut penser ou ressentir à ce moment-là, mais nous serons en mesure de reconnaître des expressions faciales non distordues et des mouvements réactifs qui resteront harmonieux dans leur réalisation. Ainsi, des mouvements parakinétiques comprenant aussi le *grimacing* ne pourront être observés dans une psychose motrice. L'ambitendance motrice ne pourra non plus être observée dans la psychose motrice. La fixité du regard, si elle n'est pas un effet secondaire du traitement antipsychotique, ne sera pas non plus observée dans la psychose motrice. L'excitation motrice aura une impulsivité plus marquée dans la catatonie périodique que dans la psychose motrice. Dans le pôle akinétique de la psychose motrice, il n'y aura pas de postures bizarres ou dysharmonieuses spontanées comme observées dans la catatonie périodique.

Dans certains cas, le diagnostic différentiel n'est pas possible tout de suite et se fera sur la base des symptômes présentés au prochain épisode ou du déficit résiduel qui se constituera ultérieurement.

Eventuellement, la psychose motrice étant une forme avec une très faible charge héréditaire alors que la catatonie périodique a au contraire une forte charge héréditaire, la présence d'apparentés souffrant de psychoses compatibles avec une

catatonie périodique orientera le diagnostic vers celui de catatonie périodique plutôt que vers celui de psychose motrice mais ne suffira jamais à lui seul pour faire le diagnostic différentiel.

1.2.3.2. Diagnostic différentiel avec les catatonies systématisées

Les catatonies systématisées sont caractérisées par une symptomatologie qui consiste elle-aussi en une atteinte qualitative de la psychomotricité mais qui restera toujours monomorphe. Elles sont aussi caractérisées par leur évolution qui se fait par l'installation insidieuse des symptômes et un déficit qui est rapidement présent au début de la maladie. Le diagnostic différentiel sur la base de l'évolution est relativement aisé dans la majorité des cas. Cependant, il existe une faible proportion de catatonies périodiques qui débutent de façon insidieuse et le diagnostic différentiel devient nettement plus difficile. Les critères diagnostiques que nous proposons excluent cette faible proportion de catatonies périodiques qui a un début insidieux.

Le diagnostic différentiel peut se faire sur la symptomatologie présentée. Celle-ci sera toujours la même. La catatonie périodique, elle, aura une symptomatologie plus fluctuante et plus polymorphe. En réalité, à la fois des symptômes akinétiques et hyperkinétiques (par exemple la catatonie parakinétique négativiste) peuvent être observés dans les formes combinées de catatonies systématisées, mais la symptomatologie restera monomorphe et ce sera toujours le même symptôme akinétique associé au même symptôme hyperkinétique et dans la

combinaison, il ne s'agit pas d'une simple addition car un symptôme modifie l'expression de l'autre symptôme.

Le diagnostic différentiel peut être difficile au tout début de l'évolution des catatonies systématisées, pendant la phase processuelle où le déficit s'installe de façon insidieuse et progressive et où des symptômes aspécifiques, qui ne seront plus présents par la suite, viennent brouiller la lecture des symptômes spécifiques de la maladie et donner de plus l'illusion que la symptomatologie n'est pas monomorphe alors qu'elle le deviendra une fois la phase processuelle achevée et le déficit installé.

C'est vraiment le caractère monomorphe de la symptomatologie qui caractérise les catatonies systématisées et c'est celui-ci que nous avons choisi comme critère d'exclusion pour nos critères diagnostiques pour la catatonie périodique.

1.2.3.3. Diagnostic différentiel avec les autres formes de schizophrénies non systématisées

L'évolution des autres formes de schizophrénies non systématisées, que sont la cataphasie et la paraphrénie, est la même que celle de la catatonie périodique avec des épisodes partiellement rémittents et l'instauration progressive d'un déficit résiduel au fur et à mesure des épisodes. Nous ne pouvons donc utiliser leur cours évolutif pour les distinguer. La symptomatologie est également bipolaire avec une mixité de symptômes des deux pôles qui peut être observée au même instant. C'est sur la composante psychique préférentiellement atteinte et sur celles qui sont préservées que nous pouvons les distinguer.

Ainsi, la paraphrénie affective se présente avec des idées délirantes mais c'est l'affect qui leur est associé qui la caractérise. C'est dans cette forme que l'on retrouve la véritable paranoïa, des délires de grandeurs, ou le délire érotomaniaque vrai. Les hallucinations peuvent se retrouver selon toutes leurs modalités sensorielles. Des confabulations et des fausses reconnaissances peuvent être observées dans cette forme. L'affect varie, pendant les épisodes, entre une élation de l'humeur et une anxiété, avec une irritabilité marquée et une hostilité lorsque l'on questionne la véracité de leurs idées délirantes²³. Toute la personnalité des patients est mobilisée derrière ces idées délirantes. Le délire n'est pas altruiste comme dans la psychose d'anxiété-félicité. Le syndrome résiduel caractéristique est un syndrome de référence irrité ; les idées de référence anxieuses se transforment en idées de référence méfiantes accompagnées d'une attitude hostile envers l'entourage. Les symptômes spécifiques de la paraphrénie affective sont donc éloignés des symptômes spécifiques de la catatonie périodiques. En revanche, les symptômes aspécifiques de la catatonie périodique peuvent être des éléments délirants et hallucinatoires. Dans nos critères, nous avons choisi de placer dans les critères d'exclusion les éléments délirants faisant fortement évoquer une paraphrénie affective. Pour le diagnostic différentiel entre les deux formes en routine clinique, on ne retrouvera pas d'atteinte de la psychomotricité dans la paraphrénie affective.

La cataphasie, elle, est caractérisée par une atteinte des processus de pensée. Le pôle excité peut faire penser à la schizophasie décrite par Kraepelin mais ce dernier n'avait pas décrit le pôle inhibé. Plus précisément, la cataphasie est

²³ Ce que l'on ne retrouve pas dans les paraphrénies systématisées

caractérisée par une atteinte du langage et de l'organisation conceptuelle. Pour ce qui est du langage, peuvent être retrouvés des troubles quantitatifs ou qualitatifs de la production (logorrhée / mutisme et niveau de détail excessif vs insuffisant), des troubles du langage avec des anomalies syntaxiques et des paragrammatismes, des troubles de l'organisation du discours (défaut d'informativité, déraillements, ...) et des troubles sémantiques avec paraphasies ou néologismes (paraphasies verbales ou phonémiques). On peut également retrouver un trouble de l'organisation conceptuelle avec le «phénomène du sablier»²⁴. Karl Kleist avait développé un outil pour mettre en évidence ces anomalies, le test psychique expérimental. Celui-ci a été opérationnalisé depuis par Olivier Mainberger.

Les patients avec une catatonie périodique peuvent aussi présenter des altérations des processus de pensée, pendant les épisodes principalement, mais ils présenteront très rarement des paraphasies, des atteintes de la syntaxe ou un trouble de l'organisation conceptuelle aussi marqué que le phénomène du sablier. Leur score au test psychique expérimental opérationnalisé n'est pas celui des sujets sains mais est nettement moins élevés que celui des sujets atteints de cataphasie (Mainberger 2015 (36)). Le diagnostic différentiel peut être difficile à faire lorsque les patients sont mutiques et que l'on ne peut tester leur processus de pensée. Dans ce cas, ils se différencient des catatoniques par l'absence de symptômes

²⁴ Alors que le patient se rapproche de la solution attendue, voire qu'il y est presque ou même la trouve, la relance de la part de l'examineur (p.ex. " Pourriez-vous me redire l'essentiel en une phrase courte ?") entraîne une digression vers des considérations éloignées de l'objectif principal et le patient n'y retourne plus malgré les sollicitations. C'est ce que l'on entend par « phénomène du sablier ». Le discours du patient converge vers la bonne réponse avant de diverger à nouveau.

psychomoteurs, c'est-à-dire que leur attitude est sans particularité, leurs mouvements sont déroulés normalement, même si l'on observe un ralentissement.

1.3. Proposition de critères diagnostiques de la catatonie périodique pour la recherche en imagerie

1.3.1. Remarques introductives

Les critères d'évolution visent à exclure les psychoses cycloïdes et les schizophrénies systématisées. Les critères que nous avons développés pour cette recherche ne permettent pas de faire le diagnostic de toutes les catatonies périodiques, notamment celles avec un début insidieux (pour être sûrs d'exclure les catatonies systématisées) ou celles avec une rémission complète à l'issue du deuxième épisode (pour être sûrs d'exclure les psychoses motrices). Ils sont volontairement plus restrictifs, dans le but d'être très spécifiques et d'inclure un groupe de sujets homogènes (alors que la pathologie est polymorphe !) mais du fait de l'exclusion de certaines catatonies périodiques, ils ne pourront être utilisés pour la recherche en épidémiologie ou en génétique. Les critères d'exclusion pour le syndrome résiduel visent à exclure une cataphasie, une paraphrénie affective et des catatonies systématisées monomorphes. Les critères cliniques visent à inclure spécifiquement des catatonies périodiques. Les symptômes évocateurs mais non caractéristiques (car partagés possiblement par d'autres phénotypes), sont répertoriés.

Ces critères sont utilisés pour la première fois et n'ont pas fait l'objet d'une validation pour le moment.

L'idée est de combiner dans ces critères les symptômes caractéristiques du phénotype, c'est-à-dire des altérations de la psychomotricité, au cours évolutif caractéristique, c'est-à-dire par épisodes partiellement rémittents avec des symptômes résiduels. Comme les symptômes sont le plus souvent décrits en accord avec le DSM ou la CIM, il est nécessaire que l'évaluateur utilisant ces critères ait observé les symptômes au cours d'un épisode et le syndrome résiduel, soit directement, soit sur la base d'enregistrement vidéos. Ainsi, pour un diagnostic confirmé de catatonie périodique, l'observation de symptômes caractéristiques par l'examineur au cours d'un épisode et/ou dans l'intervalle inter-épisodes définissent les 2 premières combinaisons que nous proposons. L'observation, à la fois d'un épisode avec symptômes caractéristiques puis d'un syndrome résiduel avec symptômes caractéristiques permet aussi de poser le diagnostic, même en l'absence d'épisode antérieur. Si uniquement des symptômes non caractéristiques mais évocateurs du diagnostic de catatonie périodique sont observés à la fois au cours d'un épisode et dans l'intervalle inter-épisodes, nous avons proposé une troisième combinaison pour tout de même poser le diagnostic de catatonie périodique, en prenant cette fois-ci en considération la présence d'un apparenté au premier degré atteint de catatonie périodique. Pour le cours évolutif, comme les épisodes sont rapportés selon les diagnostics du DSM ou de la CIM, nous avons défini des épisodes antérieurs compatibles avec le diagnostic de catatonie périodique.

1.3.2. Critères diagnostiques de recherche en imagerie pour la catatonie périodique

Critères pour un diagnostic confirmé de catatonie périodique
<ol style="list-style-type: none">1. Episode antérieur compatible + épisode observé <u>avec symptômes caractéristiques</u> + syndrome résiduel observé avec symptômes résiduels caractéristiques OU non caractéristiques dans l'intervalle inter-épisodes2. Episode antérieur compatible (non nécessaire si symptômes caractéristiques pendant l'épisode observé) + syndrome résiduel observé avec <u>symptômes résiduels caractéristiques</u> dans l'intervalle inter-épisodes + épisode observé avec symptômes caractéristiques OU non caractéristiques pendant l'épisode3. Episode antérieur compatible + épisode observé avec <u>symptômes non caractéristiques au cours d'un épisode</u> + syndrome résiduel observé avec <u>symptômes résiduels non caractéristiques</u> dans l'intervalle inter-épisodes + <u>apparenté au premier degré atteint de catatonie périodique</u>

Critères pour le diagnostic d'épisode

Critères pour le diagnostic d'épisode antérieur compatible

➤ Critères d'inclusion

- Diagnostic de trouble de l'humeur (dépression ou trouble bipolaire, F30-F39 CIM 10) avec ou sans symptômes psychotiques
- Diagnostic de trouble psychotique, aigu ou chronique (F20-F29 CIM 10) à l'exception du trouble délirant chronique (F22 CIM)
- Diagnostic de catatonie liée à un autre trouble mental (DSM 5)

➤ Critères d'exclusion

- secondaire à une prise ou un sevrage de substance
- secondaire à une affection médicale connue
- secondaire à un facteur de stress sévère, c'est-à-dire pas de psychose réactive

Critères pour le diagnostic d'épisode observé

➤ Critères d'inclusion

Les symptômes doivent être observés par l'examineur de façon prospective au cours de l'épisode, ou évalués de façon rétrospective sur la base d'enregistrements vidéo. En aucun cas, les symptômes recueillis dans une perspective CIM/DSM ne peuvent être utilisés.

Un épisode peut, mais pas nécessairement, remplir les critères diagnostics des 2 pôles.

Critères pour le pôle hyperkinétique

Peut être associé, mais pas nécessairement, à une élation de l'humeur

Les deux critères suivants doivent être remplis :

1. Hyperkinésie OU intranquillité motrice sans influence par les stimuli extérieurs
2. Actions ou discours impulsifs OU agressivité subite OU élation de l'humeur

Critères pour le pôle akinétique

Fréquemment, mais pas nécessairement, associé à une thymie basse ou de l'anxiété

Les deux critères suivants doivent être remplis :

1. Akinésie OU hypomimie OU stupeur
2. Postures bizarres OU mutisme OU humeur dépressive ou anxieuse

➤ Critères d'exclusion

- secondaire à une prise ou un sevrage de substance
- secondaire à une affection médicale connue
- secondaire à un facteur de stress sévère, c'est-à-dire pas de psychose réactive

En plus de ces critères pour le diagnostic d'épisode observé, il s'agit de spécifier la présence de symptômes caractéristiques ou seulement la présence de symptômes non caractéristiques mais évocateurs d'un épisode de catatonie périodique

Critères pour le diagnostic d'épisode observé avec symptômes caractéristiques

➤ Critères d'inclusion

1. Critères diagnostiques d'épisode observé remplis
2. Présence intermittente d'au moins un des symptômes suivants :
 - Mixité psychomotrice stricte : certains segments ou membres ou face akinétiques alors que d'autres sont hyperkinétiques
 - Négativisme véritable, c'est à dire avec ambivalence
 - Parakinésies
 - Expressions faciales distordues (grimacing)
 - Flexibilité cireuse OU catalepsie véritable c'est-à-dire pas simple « Haltungsverharren »

➤ Critères d'exclusion

- secondaire à une prise ou un sevrage de substance
- secondaire à une affection médicale connue
- secondaire à un facteur de stress sévère, c'est-à-dire pas de psychose réactive

Critères pour le diagnostic d'épisode observé avec symptômes non caractéristiques

➤ Critères d'inclusion

1. Critères diagnostiques d'épisode observé remplis
2. Présence intermittente d'au moins un des symptômes suivants :
 - Fixité du regard
 - Stéréotypies ou itérations
 - Persévérations motrices ou verbales

➤ Critères d'exclusion

- secondaire à une prise ou un sevrage de substance
- secondaire à une affection médicale connue
- secondaire à un facteur de stress sévère, c'est-à-dire pas de psychose réactive

Critères pour le diagnostic de syndrome résiduel

Critères pour le diagnostic de syndrome résiduel observé

- Critères d'inclusion

Les symptômes doivent être observés par l'examineur soit lors de l'entretien soit sur la base d'enregistrement vidéo.

Comme l'on peut observer une rémission complète au quasi complète à l'issue du premier épisode, le syndrome résiduel doit être présent après 2 épisodes

- Critères d'exclusion

- secondaire à une prise ou un sevrage de substance
- secondaire à une affection médicale connue
- secondaire à un facteur de stress sévère, c'est-à-dire pas de psychose réactive
- Trouble de la logique ou flou conceptuel OU atteinte du langage au niveau syntaxique ou sémantique persistant en dehors des épisodes
- Délire paranoïaque organisé avec persécuteur désigné OU délire passionnel strict (érotomanie, jalousie) persistant en dehors des épisodes
- Symptômes spécifiques de catatonie systématisée : écholalie, échopraxie, proskinesie (grasping, absence de résistance à la pression ou au positionnement des membres par l'examineur) persistant en dehors des épisodes

En plus de ces critères pour le diagnostic de syndrome résiduel observé, il s'agit de spécifier la présence de symptômes résiduels caractéristiques ou seulement la présence de symptômes résiduels non caractéristiques mais évocateurs d'un syndrome résiduel de catatonie périodique.

Critères pour le diagnostic de syndrome résiduel observé avec symptômes résiduels caractéristiques

- Critères d'inclusion

1. Critères diagnostiques de syndrome résiduel observé remplis
2. Présence intermittente d'au moins un des symptômes suivants :
 - Fixité du regard
 - Parakinésies
 - Grimacing
 - Négativisme psychomoteur (avec ambitendance) a minima

- Critères d'exclusion

- secondaire à une prise ou un sevrage de substance
- secondaire à une affection médicale connue
- secondaire à un facteur de stress sévère, c'est-à-dire pas de psychose réactive

Critères pour le diagnostic de syndrome résiduel observé avec symptômes résiduels non caractéristiques

➤ Critères d'inclusion

1. Critères diagnostiques de syndrome résiduel observé remplis
2. Présence intermittente d'au moins un des symptômes suivants :
 - Aboulie OU apathie non causées par une dépression ou des antipsychotiques (anti-D2) à fortes doses
 - Réduction des mouvements expressifs, akinésie légère à modérée, jusqu'à un aspect robotisé non imputable aux antipsychotiques (c'est-à-dire sans syndrome extrapyramidal)
 - Apparition d'une raideur, d'une maladresse ou d'une distorsion des mouvements (c'est à dire non existante avant l'épisode)
 - Insight incomplet

➤ Critères d'exclusion

- non secondaire à une prise ou un sevrage de substance
- non secondaire à une affection médicale connue
- non secondaire à un facteur de stress sévère, c'est-à-dire pas de psychose réactive

1.4. Revue de la littérature sur la catatonie périodique

1.4.1. Etudes épidémiologiques sur la catatonie périodique

1.4.1.1. Prévalence, âge de début, sex ratio

La catatonie périodique est une forme assez fréquente de psychose, représentant environ 10% des psychoses (cf. tableau 2). Elle représente 10.4% des psychoses avec symptomatologie résiduelle dans la première série de patients de Karl Leonhard (Leonhard (9), p. 285) et 12.6%, toujours des psychoses avec

symptomatologie résiduelle, dans sa seconde série de patients (Leonhard (9), p. 294). Christian Astrup trouve aussi en Norvège une prévalence de 10.1% parmi les schizophrénies avec symptômes résiduels (Astrup 1979 (18)). Dans le service universitaire de Wurtzbourg, 11.2% des patients hospitalisés présentaient une catatonie périodique (Stöber et al. 1995) et la cohorte « Budapest 2000 » constituée des patients hospitalisés en psychiatrie à Budapest comportait 12.6% de patients avec une catatonie périodique (Petho et al. 2008 (17)). Krüger et Bräunig ne précisent pas quels patients précisément ils ont recrutés, ils écrivent « patients psychotiques ».

L'âge de début se situe autour de 25 ans. Les études s'intéressant à la catatonie périodique ont retrouvé un âge moyen de début entre 22.6 ans et 27.5 ans avec un âge de début un peu plus précoce chez les hommes que chez les femmes (cf. tableau 2). Notre série de patients inclus dans l'étude Connect C3 vient corroborer ces résultats. La catatonie périodique a aussi été décrite chez l'enfant, et l'âge de début le plus précoce à avoir été rapporté est de 7 ans (Neumärker 1990 (37)).

Comme le montre le tableau 2, le *sex ratio* est globalement de 1. La première série de Leonhard avait tendance à rapporter un peu plus de cas chez les hommes et depuis, seule une petite série a rapporté plus d'hommes atteints avec *sex ratio* F/H de 0.7

	Prévalence	Âge de début	Sex ratio F/H
série Francfort + série 1 de Berlin de Leonhard (9) p. 285	10.4% des schizophrénies selon Leonhard (n=87 pour N=837)	22.6 ans (série de Francfort)	0.81
Série 2 de K. Leonhard (9) p. 294	12.6% des schizophrénies selon Leonhard (n=136 pour N=1077)	24.8 ans • 26.5 ans pour les femmes • 23.0 ans pour les hommes	0.97
Série de Würzburg Stöber 1995 (35)	11.2% des patients hospitalisés (n=83 pour N=749)	24.8 ans (SD = 9.6) • 26.5 (SD=10.8) ans pour les femmes • 22.7 (SD = 8,0) ans pour les hommes	0.98
Krüger et Bräunig, 1995 (33) p.183	8.8% des patients « psychotiques » (n=24 pour N=273)	27,5 ans	0.71
Série de Budapest Petho (17)	12.6% des patients hospitalisés (n=28 pour N=222)	25,6 ans	n. a
Série norvégienne Astrup (18)	10.14% des schizophrénies avec symptômes résiduels n = 90 pour N = 887		
Connect C3	n=14	24.8 ans • 28.6 ans pour les femmes • 20.6 ans pour les hommes	1

Tableau 2 Prévalence, âge de début et sex ratio

n : nombre de sujets avec catatonie périodique ; N : échantillon total (type d'échantillon spécifié dans tableau) ; SD : écart-type

1.4.1.2. Prévalence chez les apparentés

Karl Leonhard avait isolé la catatonie périodique à partir de familles multiplexes. En testant sa classification sur près de 3 000 patients, il a confirmé l'agrégation familiale de la catatonie périodique.

Comme le montre le tableau 3, environ 20-25% des apparentés au premier degré de sujets avec catatonie périodique sont eux aussi atteints de catatonie périodique. Rappelons que nous sommes autour de 10% pour la schizophrénie définie par les classifications internationales.

Le risque cumulatif pour un apparenté au premier degré d'être atteint de catatonie périodique serait de 26.9% (Stöber 2001 (38)).

	Cas de catatonie périodique	Parents atteints (%)	Frères et sœurs atteints (%)
Série 1 de Leonhard (9) p. 292	n = 87	22.3%	16.7%
Série 2 de Leonhard (9) p. 295	n = 136	22%	21.2%
Krüger et Bräunig 1995 (33) p. 183	n=24	23.7%	13.8%
Beckmann et al. 1996 (39)	n=83	33.7 % pour mère (n=22) 15.4 % pour père (n=11)	24.4% (n=26)

Tableau 3 Apparentés au premier degré atteints de catatonie périodique

1.4.1.3. Etudes sur les jumeaux

Les premières études qui ont été menées pour argumenter l'hérédité de la catatonie périodique et des schizophrénies en général ont été des études chez des jumeaux monozygotes et hétérozygotes. Ainsi, pour les schizophrénies systématisées, Franzek et Beckmann ont retrouvé dans les années 1990 que 88% des jumeaux étaient aussi atteints en cas de paire monozygote contre seulement 17% en cas de paire hétérozygote (40)(41). Les schizophrénies non systématisées se distinguaient ainsi des psychoses cycloïdes et des schizophrénies systématisées pour lesquelles il n'y avait pas de prévalence plus importante de la même maladie chez le jumeau en cas de paire monozygote (aucune paire monozygote pour les schizophrénies systématisées et 30% pour les psychoses cycloïdes, pour environ 30% dans les paires dizygotiques pour les deux groupes de psychoses). Les études menées auparavant en Norvège donnaient des résultats similaires. Les schizophrénies non systématisées étaient surreprésentées dans les paires de jumeaux homozygotes concordantes pour le diagnostic leonhardien de psychose (Astrup 1979 (18))

En comparaison aux classifications internationales comme le DSM, la classification de Leonhard révèle un groupe avec une charge héréditaire très marquée, les schizophrénies non systématisées, et à l'inverse des groupes avec une charge héréditaire moins marquée et pour lesquels les causes environnementales (notamment pendant la grossesse, puisqu'il s'agit de jumeaux dizygotiques) ont un rôle plus important (41).

1.4.1.4. Etudes portant sur les facteurs de risques environnementaux

Les différentes formes de psychoses répertoriées par la classification de Leonhard semblent ne pas avoir la même susceptibilité aux causes environnementales.

La saisonnalité des naissances n'est pas la même selon les psychoses. Comme l'ont montré Franzek et Beckmann sur presque 1300 patients, si un pic de naissance au début du printemps est observé pour le diagnostic DSM de schizophrénie ($p < 0.05$), il s'avère en réalité que seules les psychoses cycloïdes ($p < 0.01$) et les schizophrénies systématisées ($p < 0.001$) expliquent ce pic de naissance au début du printemps ; les patients avec une schizophrénie non systématisée ne présentant aucune saisonnalité des naissances (42).

Les infections maternelles pendant la grossesse n'ont pas non plus la même prévalence dans les différents groupes. Pour les psychoses cycloïdes, on retrouve une prévalence plus importante d'infections respiratoires au premier trimestre de grossesse (Stöber et al. 1997 (43)). Pour les schizophrénies systématisées, c'est une prévalence plus élevée des infections maternelles au cours de la grossesse (47,8% des mères de patients avec schizophrénie systématisée) alors que ces infections maternelles semblent rares pour les schizophrénies systématisées (Stöber et al 1992 (44)). Ces infections survenaient principalement au cours du deuxième trimestre de grossesse et principalement au cours du cinquième mois de grossesse. Sur la base des dossiers médicaux du suivi au cours de la grossesse, la plus grande prévalence des infections maternelles au cours du deuxième trimestre de grossesse pour les patients avec schizophrénies systématisées et la quasi absence d'infections

pendant la grossesse pour les schizophrénies non systématisées a pu être confirmée (Franzek et Stöber 1995 (45)).

Les études épidémiologiques suggèrent donc que la classification de Leonhard semble avoir permis de distinguer des formes de psychoses avec un plus fort poids environnemental et une charge génétique très faible, les schizophrénies systématisées et les psychoses cycloïdes, d'autres formes de psychose pour lesquelles il existe une hérédité marquée assortie d'un faible poids environnemental, les schizophrénies non systématisées. Ces dernières, dont fait partie la catatonie périodique, se prêtent donc plus volontiers à la recherche en génétique.

1.4.2. Etudes génétiques sur la catatonie périodique

L'analyse de la transmission au sein des familles multiplexe était en faveur d'une pathologie avec une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète. Un effet d'anticipation a aussi été montré (Stöber et al. 1995 (35)).

Ainsi, avec ce caractère autosomique dominant et l'effet d'anticipation, c'est d'abord la recherche de répétition de triplets qui a été réalisée. Les tous premiers résultats d'analyse génétiques dans la catatonie périodique à avoir été publiés concernaient la recherche de répétition de triplets qui avait été retrouvée dans

l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne²⁵ et qui n'a pas été retrouvée dans la catatonie périodique (Lesch et al. 1994 (46)).

Presqu'au même moment, des études de linkage pangénomique (*genome-wide linkage study*, GWLS) ont été réalisées chez des familles multiplexes. Une première étude a retrouvé un lien statistiquement significatif avec le locus 15q15 et suggérait un lien avec le locus 22q13 (Stöber et al. 2000 (47)) (cf. tableau n°4). Ce lien avec le locus 15q15 a été confirmé sur une autre série de familles multiplexes (Stöber et al. 2002 (48)). Il s'agissait alors de la première confirmation d'un lien entre la schizophrénie et une région du génome. Cependant, si une famille explorée présentait ce lien, deux autres ne présentait absolument pas de lien avec le locus 15q15 ce qui laissait suggérer qu'il pouvait tout de même exister une hétérogénéité génétique de la catatonie périodique.

Les autres études génétiques ont essayé de trouver un gène sur les loci liés à la catatonie périodique, soit le locus 15q15 ou le locus 22q13. Nous avons ainsi choisi de les séparer dans la présentation en tableaux récapitulatifs.

Situé sur le locus 22q13, le gène de la synapsine III était un gène candidat, puisque la synapsine régule la neurotransmission, la fonction des vésicules synaptiques et la plasticité synaptique. Il n'a pas été retrouvé de lien entre le marqueur intronique de la synapsine III (D22S280) et la catatonie périodique dans des études de familles multiplexes (Stöber et al. 2000 (49))

²⁵ Appelée aussi maladie de Naito-Oyanagi, il s'agit d'une forme d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante avec un important phénomène d'anticipation, liée à la répétition du triplet CAG dans le gène que l'on sait être aujourd'hui ATN1 (de localisation 12p13.31).

Pour le locus 22q13, le séquençage de 12 exons d'une région a mis en évidence une mutation faux sens (substitution Leu309Met) dans un gène codant pour un canal à cation (Meyer et al. 2001 (50)). Ce gène (KIAA0027) a été baptisé WKL1 dans cette publication. Ces résultats n'ont pas été reproduits par une autre équipe (Devaney et al. (51)), mais les sujets chez qui l'étude a été conduite ne présentaient pas forcément une catatonie périodique (cf. critères d'inclusion dans tableau n°6). Il semblerait cependant qu'un variant de SNP (rs2235349) dans l'intron 6 ainsi qu'un variant de SNP dans l'intron 7 (rs2076137) du gène WKL 1 soient surreprésentés dans la catatonie périodique (Selch et al. 2007 (52)), de même que des variants des régions contrôlant la transcription de WKL 1 seraient plus fréquents dans la catatonie périodique. A ce jour, les preuves pour lier à la catatonie périodique des mutations de KIAA0027 initialement appelé WKL 1 sont insuffisantes. En revanche, des mutations de KIAA0027 sont retrouvées dans 75% des cas de leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC)²⁶ (van der Knaap et al. 2012 (53)) et KIAA0027 s'appelle aujourd'hui MLC1.

Toujours à la recherche d'une mutation d'un gène sur la partie 22q, un séquençage d'exons de 2 gènes candidats localisés dans la région 22q a été réalisé. Pour ces deux gènes, KIAA0767 codant pour une protéine pro-apoptotique (DIP pour death-inducing-protein) et KIAA1646 codant pour une céramide kinase impliquée dans une cascade apoptotique, aucune mutation n'a été retrouvée comme étant liée à la catatonie périodique, et aucun variant de ces exons de gènes n'était surreprésenté dans la catatonie périodique (Stöber et al. 2005 (54)). Un autre gène candidat pour lequel un polymorphisme a été recherché dans la catatonie périodique

²⁶ Appelée aussi maladie de van der Knaap, MIM 604004, il s'agit d'une pathologie neurologique d'origine génétique, de transmission autosomique dominante, caractérisée par un oedème de la substance blanche à l'IRM

est celui de la pannexine 2 (PANX2), sur le locus 22q13, sans résultat véritablement significatif (Gawlik 2016 (55)).

Pour le locus 15q15, aucun gène non plus n'a été identifié. L'étude de la ségrégation avec la catatonie périodique de marqueurs polymorphiques du gène codant pour la sous-unité alpha 7 du récepteur nicotinique à l'acétylcholine n'a pas mis en évidence de ségrégation avec la catatonie périodique (Meyer et al. 2002 (56)). La recherche de mutation sur le gène codant pour la connexine 36, sur le locus 15q15 n'a pas été concluante dans la catatonie périodique pour un très faible nombre de sujets avec catatonie périodique (Meyer et al. 2002 (57)). Le séquençage du gène SLC30A4 codant pour un transporteur zinc, et situé sur le locus 15q15, n'a pas retrouvé de mutation associée à la catatonie périodique sur un petit échantillon (Küry et al. 2003(58)). Un autre gène candidat situé dans le locus 15q15 était DLL4 qui code pour un ligand NOTCH1/NOTCH4 et était un gène candidat aussi fonctionnel puisqu'il est exprimé dans le cortex préfrontal en développement et que le cortex préfrontal semble impliqué dans la schizophrénie. L'étude a porté sur seulement quelques sujets atteints de catatonie périodique. Un variant a été retrouvé chez les sujets avec catatonie périodique, et pas chez les sujets sains (Mc Keane 2005 (59)). Cependant, lors de l'exploration du pedigree complet, il n'y avait pas de ségrégation entre ce variant et la catatonie périodique.

	Matériel	Type d'étude	Principaux résultats
Genome Wide Linkage Studies			
Stöber et al. 2000 (47)	12 familles multiplexes (n=135 dont 57 atteints de catatonie périodique)	« Multipoint non parametric linkage analysis »	Linkage significatif pour le locus 15q15 ($p < 10^{-4}$) and tendance pour un linkage pour le locus 22q13 ($p = 0.002$)
Stöber et al. 2002 (48)	4 familles multiplexes (n= dont 21 atteints de catatonie périodique)	« Multipoint non parametric linkage analysis »	Confirmation du linkage pour le locus 15q15 ($p = 10^{-3}$)

Tableau 4 Etudes pangénomiques dans la catatonie périodique

	Matériel	Type d'étude	Principaux résultats
Meyer et al. 2002 (56)	1 famille multiplexe (n=25 dont 9 cas de catatonie périodique)	Etude de la ségrégation de marqueurs de polymorphisme autour de la région du gène CHRNA7	Pas de ségrégation avec la catatonie périodique
Meyer et al. 2002 (57)	2 patients d'une famille multiplexe and 3 contrôles	Recherche de mutation du gène de la connexine 36 (Région codante, promoteurs, et frontières exon-intron)	Pas de mutation retrouvée
Küry et al. 2003 (58)	n = 6 avec catatonie périodique (2 familles différentes) n = 2 contrôles sains	Recherche de mutation sur la région codante et sur la région promotrice de SLC30A4	Pas de mutation retrouvée de SLC30A4 dans la catatonie périodique

Tableau 5 Etudes portant sur le locus 15q15 dans la catatonie périodique

	Matériel	Type d'étude	Principaux résultats
Stöber et al. 2000 (49)	12 familles multiplexes (n=135 dont 57 cas de catatonie périodique)	Génotypage et linking analysis de D22S280 (marqueur intronique du gène codant pour la synapsine III) Test de déséquilibre d'allèles	Pas de lien entre D22S280 et la catatonie périodique Pas de transmission déséquilibrée d'allèles
Meyer et al. 2001 (50)	1 famille multiplexe	Séquençage de 12 exons de KIAA0027 (chez 2 patients atteints de catatonie périodique) Northern blot	Hétérozygotie pour 1121A→C résultant en une substitution Leu309Met, mutation faux-sens WKL1 : canal cation (6 domaines transmembranaires. La mutation concernait le domaine S6.
Devaney et al. 2002 (51)	n = 28 <ul style="list-style-type: none"> ▪ soit schizophrénie avec éléments catatoniques et 2 cas dans la famille ▪ soit famille multiplexe pour schizophrénie et linkage avec 22q13 retrouvé 	SNP pour WKL 1	Pas de mutation faux-sens de WKL 1
Stöber et al. 2005 (54)	2 cas de catatonie périodique de la même famille (lien avec locus 22q13) + 2 cas de deux familles multiplexes différentes + 115 cas de catatonie périodique + 110 contrôles sains	Séquençage d'exons de gènes candidats KIAA0767 et KIAA1646	Aucune mutation retrouvée comme liée à la catatonie périodique Aucun variant surreprésenté dans la catatonie périodique
Seich et al. 2007 (52)	n=56 catatonie périodique n=284 contrôles	SNP dans les introns 6 (SNP1, rs2235349) et 7 (SNP2, rs2076137) of MLC1/WKL1 Etude du polymorphisme des TCR 1 et 2	SNP 1 and SNP2 associés à la catatonie périodique (p=0.035) 1 haplotype de SNP1 et 2 et des TCR 1 et 2 de MLC1/WKL1 est surexprimé dans la catatonie périodique
Gawlik et al. 2016 (55)	n = 338 catatonies périodiques n = 835 schizophrénie DSM d'une autre forme leonhardienne que catatonie périodique n = 480 sujets sains	5 SNP de PANX 2	SNP rs7292533 (C/T) dans la région 3'UTR de PANX2 montrait une association avec la catatonie périodique (p = 0.02), mais qui ne restait pas significative après la correction pour tests multiples

Tableau 6 Etudes portant sur le locus 22q13 dans la catatonie périodique

1.4.3. Etudes pharmacologiques sur la catatonie périodique

1.4.3.1. Les antipsychotiques

Les premières études conduites avec les premiers antipsychotiques disponibles ont rapporté une amélioration considérable²⁷ pour 60% des patients avec une catatonie périodique (63% dans une étude préalable des mêmes auteurs), une amélioration modérée²⁸ pour 34% d'entre eux (25% dans l'étude préalable des mêmes auteurs) et une absence totale d'amélioration pour 6% d'entre eux (Astrup et Fish 1964 (60)). Il s'agit de meilleures réponses que pour le groupe des catatonies systématisées (57% des patients ont montré une amélioration modérée et 33% une absence totale d'amélioration) mais moins bonnes que pour les autres formes de schizophrénies non systématisées (78% d'amélioration considérable pour les cataphasies et 84% pour les paraphrénies affectives). Ces études ne s'intéressaient qu'aux schizophrénies au sens leonhardien, c'est pourquoi elles ne fournissent pas de résultats pour les psychoses cycloïdes.

Nous n'avons eu accès à aucune étude rapportant l'action des antipsychotiques atypiques spécifiquement sur la catatonie périodique. Le syndrome résiduel étant constitué d'un adynamisme voire d'une apathie, les antipsychotiques de première génération peuvent majorer ces symptômes et ainsi encore altérer le

²⁷ L'amélioration considérable est définie par des symptômes psychotiques bien contrôlés, un comportement et un discours organisé et une capacité à travailler. (60)

²⁸ L'amélioration modérée est définie par une réduction des symptômes psychotiques mais une capacité à travailler encore trop altérée. (60)

fonctionnement des patients avec une catatonie périodique. Des observations faites en routine clinique, il ressort que les patients avec une catatonie périodique semblent avoir un meilleur pronostic fonctionnel que les deux autres formes de schizophrénies systématisées (cataphasie et paraphrénie affective) sous antipsychotiques de seconde génération. Nous avons cependant constaté que, si les symptômes hallucinatoires et délirants qui sont souvent présents lors des épisodes aigus répondent bien aux traitements antipsychotiques et si les antipsychotiques réduisent l'impulsivité motrice qu'ils présentent, les traitements antipsychotiques de seconde génération n'ont un effet que modéré sur les parakinésies et très limité sur l'adynamisme. En routine clinique, nos patients avec catatonie périodique sont principalement soit sous amisulpride, soit sous olanzapine, soit sous palipéridone injection retard, soit sous quétiapine, soit sous aripiprazole et très souvent sous clozapine. La littérature fondée sur les classifications internationales ne nous aide pas beaucoup.

Le cas de « catatonie périodique » pour lequel Guzman rapporte une évolution favorable sous olanzapine avec récupération *ad integrum*, serait plutôt une psychose motrice dans la nosographie leonhardienne (61). Le cas de Duggal et Gandotra est probablement une catatonie périodique selon K. Leonhard (62). Une évolution favorable sous rispéridone est rapportée pour ce cas. Les auteurs insistent ainsi sur la place possible des antipsychotiques dans la catatonie, alors qu'une notion couramment admise est que ceux-ci peuvent favoriser la survenue d'une catatonie maligne.

Pour ce qui est de la clozapine, des cas de schizophrénies avec épisodes catatoniques ont été rapportés et pour ces cas, la clozapine a permis non seulement de réduire l'ensemble des symptômes, parfois après l'échec de l'ECT (Dursun et al.

(63) ; Hung et al. (64) ; Tabbane et al. (65)), mais aussi de prévenir la survenue d'un autre épisode pendant 2 ans (Hung et al. (64). Cependant, ces cliniciens ne s'intéressaient ni à l'adynamisme, ni aux parakinésies. Il est assez probable qu'ils aient décrits des catatonies périodiques, mais nous aurons toujours un doute sur des psychoses motrices ayant reçu un diagnostic DSM de schizophrénie. En revanche leurs descriptions ne correspondent pas, dans l'évolution, à des catatonies systématisées.

1.4.3.2. Lithium

Sur un nombre très restreints de patients (Ban 1990 (66)), l'adjonction de lithium au traitement neuroleptique aurait permis d'améliorer les patients avec une schizophrénie non systématisée (n=9/10) alors que cette adjonction n'aurait eu que peu d'effets pour les patients avec une schizophrénie systématisée (9/14 non améliorés) et même au contraire un effet délétère (5/14 auraient présentés des signes de neurotoxicité).

Dans un travail de thèse, sur 7 patients avec un diagnostic de trouble bipolaire ayant présenté une démence vésanique dans les suites d'un arrêt du lithium, cinq d'entre eux présentaient une catatonie périodique (Fichter Anglaret 2010 (67))

Les autres articles que nous trouvons dans les bases de données sur l'efficacité du lithium dans la catatonie périodique ne portent pas sur la catatonie périodique de Karl Leonhard. Ils incluent très probablement des catatonies périodiques selon la description de Karl Leonhard, mais aussi très vraisemblablement des psychoses motrices sans les distinguer. Le cas rapporté par

Sovner et Mc Hugh est possiblement une catatonie périodique de Leonhard et le lithium n'a pas fonctionné chez ce patient (Sovner et Mc Hugh 1974 (68)). Il est impossible de reconnaître l'une ou l'autre des deux formes dans le cas de Gjessing rapporté en 1952 (69), ni dans celui de Wald et Lerner en 1978 (70), ni dans ceux de Padhy et al. en 2011 (71) pour lesquels le lithium a été efficace. Le cas rapporté par Peturrson en 1976 (72) pour lequel le lithium avait permis un intervalle sans épisodes et pour lequel les symptômes psychotiques étaient revenus à l'arrêt du lithium pourrait être une catatonie périodique mais nous n'avons pas les éléments pour l'affirmer avec certitude.

1.4.3.3. Benzodiazépines

Lorsque les symptômes akinétiques prédominent, si nos patients présentaient une flexibilité cireuse et bien évidemment s'ils présentaient un mutisme akinétique, nous avons été amenés à leur prescrire du lorazépam. Nous avons pu observer une amélioration qui cette fois-ci a pu aussi concerner leur dynamisme et les parakinésies. Nous n'avons pas prescrit au long cours les benzodiazépines dans la catatonie périodique.

Il n'existe pas d'études menées spécifiquement sur la catatonie périodique. Ungvari qui était formé à la classification de Karl Leonhard a évalué l'efficacité du lorazépam dans les catatonies chroniques et ne retrouvait pas de différence avec le placebo (Ungvari et al. 1999 (73)). Peut-être n'a-t-il inclus que des catatonies systématisées. Beckmann a en effet rapporté une absence d'efficacité des benzodiazépines sur les catatonies systématisées (Beckmann et al. 1992 (74)).

1.4.3.4. Electroconvulsivothérapie

Il n'existe pas de publications étudiant spécifiquement les effets de l'électroconvulsivothérapie dans la catatonie périodique.

En revanche, il semblerait que les formes de schizophrénie catatonique répondent plus vite à l'ECT que les autres formes de schizophrénie (Thirtally et al. 2009 (75)) et la catatonie périodique correspondrait à 45%²⁹ des formes catatoniques de schizophrénies des DSM III et IV (Stöber et al. 1995 (35)) mais peut-être la différence est-elle due aux psychoses motrices avec un diagnostic DSM de schizophrénie qui ont bien répondu aux ECT. Si les patients avec catatonie périodique représentent la majorité des schizophrénies catatoniques, on leur assigne assez fréquemment le diagnostic de schizophrénie paranoïde. Ainsi, dans les études comparant les différentes formes de schizophrénie, ils se trouvent dans les différents groupes. Nous avons pourtant l'impression qu'ils répondent aux ECT, moins vite que les psychoses motrices ou les psychoses maniaco-dépressives de Karl Leonhard, mais nous n'avons pas réalisé de statistiques pour les comparer aux différentes formes leonhardiennes.

Au total, en dehors des études conduites dans les années 1960 montrant une réponse médiocre aux antipsychotiques de première génération et une étude ayant pu montrer un intérêt de l'adjonction du lithium au traitement antipsychotique dans

²⁹ Parmi 183 schizophrénies de forme catatonique, 83 étaient des catatonies périodiques, 56 des catatonies systématisées et les 44 autres (sans signes de catatonie au sens leonhardien) étaient probablement des psychoses motrices.

les schizophrénies non systématisées, la littérature ne nous apporte que peu d'éléments pour fonder notre stratégie thérapeutique. La littérature se fondant sur les classifications internationales ne nous est malheureusement de presque aucun secours puisque les patients avec catatonie périodique se camouflent parmi les schizophrénies paranoïdes, les schizophrénies catatoniques, les troubles bipolaires et parfois même les dépressions unipolaires. Nous leur proposons des traitements « symptomatiques », assez souvent par antipsychotiques parfois par benzodiazépines ou thymorégulateurs, et s'ils le nécessitent par électroconvulsivothérapie.

1.5. Synthèse

La classification de Leonhard semble avoir permis de distinguer des phénotypes de psychoses stables dans le temps. Elle a de plus permis d'isoler des formes de psychoses avec un plus fort poids environnemental et une charge génétique très faible, les schizophrénies systématisées et les psychoses cycloïdes, d'autres formes de psychoses pour lesquelles il existe une hérédité marquée assortie d'un faible poids environnemental, les schizophrénies non systématisées auxquelles appartient la catatonie périodique.

La catatonie périodique a une évolution qui se fait par épisodes partiellement rémittents et l'installation progressive d'un syndrome résiduel qui lui est spécifique. Elle est caractérisée par une atteinte, pas seulement quantitative mais justement aussi qualitative, de la psychomotricité. Ses symptômes sont regroupés en un pôle akinétique et un autre pôle hyperkinétique. La mixité de symptômes des deux pôles

et le polymorphisme de la symptomatologie caractérisent le phénotype. Le syndrome résiduel est constitué d'une réduction du dynamisme jusqu'à des formes sévères d'apathie, associée à des symptômes psychomoteurs, plutôt du pôle akinétique mais avec une mixité fréquente avec des symptômes hyperkinétiques. Des accès impulsifs d'excitation peuvent avoir lieu, quelle que soit la phase de l'épisode et y compris pendant l'intervalle libre. Ces symptômes nous conduisent à suspecter une atteinte des noyaux gris centraux, du cortex prémoteur ou des aires motrices cingulaires.

En prenant en compte l'évolutivité des troubles et la symptomatologie spécifique de la catatonie périodique, ce qui nécessite d'ignorer pour le diagnostic les symptômes aspécifiques comme les symptômes thymiques ou les symptômes hallucinatoires ou délirants, le diagnostic différentiel avec les autres formes de psychoses de la classification peut être fait. Nous avons cependant formalisé cela en critères diagnostiques pour notre étude.

Les études conduites sur la catatonie périodique ont montré qu'en plus d'être faiblement influencée par les facteurs environnementaux comme les infections maternelles au cours de la grossesse ou les complications obstétricales, elle présente une agrégation familiale avec une transmission qui serait de type autosomique dominant avec une pénétrance incomplète et un effet d'anticipation a été montré. L'association au locus 15q15 en a fait une maladie génétique répertoriée sous le code MIM 605419. Une autre association avec le locus 22q13 a pu être mise en évidence. A ce jour, les recherches de mutation ou de polymorphisme sur des gènes candidats situés sur les loci 22q13 ou 15q15 n'ont pas permis d'isoler un ou plusieurs gènes à l'origine de la catatonie périodique. La catatonie périodique, si elle est une maladie génétique, semble être polygénique. Les analyses génétiques ont

été de plus conduites par une même équipe et n'ont pas été répliquées par d'autres groupes.

La catatonie périodique n'a pas encore fait l'objet d'études en IRM. Pourtant, des études de neuroimagerie pourraient permettre d'une part d'isoler un biomarqueur, d'autre part d'aider dans la compréhension de la physiopathologie de la catatonie périodique et de guider la sélection d'autres gènes candidats en fonction des régions cérébrales isolées dans cette pathologie, et enfin d'établir d'éventuelles cibles de neuromodulation pour les symptômes de cette pathologie qui résistent aux traitements médicamenteux dont nous disposons actuellement. La première étude de la catatonie périodique en imagerie était l'objet de notre travail.

2. Etude de la catatonie périodique en IRM quantitative multiparamétrique

2.1. Introduction à l'IRM quantitative

L'IRM quantitative présente deux avantages : elle permet d'isoler la mesure d'un paramètre physique par rapport aux autres, et permet surtout de le quantifier en valeur absolue. Elle se différencie donc de l'IRM classique qui n'offre que des images pondérées en certains paramètres (exemple T1, T2 ou T2*), ce qui signifie qu'elles sont aussi influencées par d'autres facteurs, et que le signal recueilli n'est que relatif³⁰. Parmi les facteurs entraînant le plus de perturbations, mentionnons les effets liés aux inhomogénéités du champ magnétique B0 et du champ radiofréquence B1. L'IRM quantitative multiparamétrique est considérée comme une approche prometteuse de l'étude des pathologies cérébrales en offrant potentiellement une plus grande sensibilité et une plus grande spécificité pour étudier certaines pathologies.

Combiner plusieurs paramètres physiques obtenus en IRM quantitative a pour but de pratiquer une « pseudohistologie » in vivo à partir des différentes propriétés physiques des tissus, de la même façon que les colorations histologiques sont fondées sur leurs propriétés chimiques. Les paramètres étudiés évaluent de façon indépendante la richesse en macromolécules et la quantité de fer des tissus ainsi

³⁰ Ainsi nous préciserons « pondéré en » lorsque nous ferons référence à une image non quantitative.

que leur micro-architecture ; il s'agit de la relaxivité longitudinale ($R1 = 1/T1$), de la relaxivité transversale ($T2 = 1/T2$), de la relaxivité transversale apparente ($R2^* = 1/T2^*$), de la susceptibilité magnétique (χ_m), de la fraction de protons liés à des macromolécules (MPF), du coefficient moyen de diffusion (ADC) et de la fraction d'anisotropie (FA). Ces paramètres mesurent des grandeurs physiques indépendantes les unes des autres, de sorte que les co-variations qui apparaîtraient entre elles devraient être rapportées aux propriétés du tissu qui a été imagé. Une variation de la quantité de myéline par exemple retentira sur le MPF, le R1 ainsi que sur le R2... Si celle-ci s'accompagne de modifications micro-structurelles, ce seront les paramètres de diffusion qui seront impactés en même temps (Stikov et al. 2011 (76)).

Certains paramètres ne varient que du fait d'une seule propriété du tissu. C'est le cas de la fraction de protons liés aux macromolécules (MPF), un paramètre dérivé des techniques d'imagerie par transfert d'aimantation et qui ne varie qu'en fonction du nombre de protons appartenant aux macromolécules et plus particulièrement aux lipides, bien plus qu'aux protéines (Fralix et al. 1991 (77), Kucharczyk et al. 1994 (78)). Le MPF est donc fortement corrélé à la quantité de myéline, or celle-ci bien que massivement présente dans la substance blanche est aussi présente au niveau cortical, quoique de façon très variable en fonction des aires. L'autre paramètre unidéterminé est la susceptibilité magnétique (χ_m), c'est-à-dire la capacité intrinsèque d'un matériau qui n'a pas d'aimantation spontanée, à s'aimanter sous l'effet d'un champ magnétique extérieur. On parle de paramagnétisme lorsque l'aimantation se fait dans le même sens que le champ magnétique et de diamagnétisme dans le sens inverse. Dans les tissus cérébraux le facteur majeur de paramagnétisme est le fer complexé présent par exemple dans la

transferrine et la ferritine, mais aussi dans la désoxyhémoglobine ou l'hémosidérine, alors que l'élément diamagnétique majeur est la présence de phospholipides et donc de myéline (Liu et al. 2015 (79)). Les effets de susceptibilité magnétique de la myéline et du fer ont tendance à se contrebalancer, d'où l'intérêt de combiner cette mesure avec d'autres pour pouvoir en interpréter les résultats (A. Deistung et al. 2013 (80)).

D'autres paramètres sont multi-déterminés et varient en fonction de plusieurs facteurs biophysiques. C'est le cas des paramètres de relaxométrie (R_1 , R_2 et R_2^*). Ils varient en fonction du compartiment dans lequel se trouvent les spins (intra / extracellulaires), et de l'environnement moléculaire avec des sensibilités variables aux macromolécules et au fer (Deoni 2010 (81)). Par exemple, R_2 et R_2^* sont bien corrélés à la concentration en fer des tissus mais sont aussi utilisés pour évaluer la quantité de myéline et augmentent lorsque celle-ci diminue (Li et al. 2009 (82) ; Cohen-Adad 2014 (83)). Les paramètres de diffusion sont électivement sensibles aux propriétés microstructurelles des tissus. Si dans un environnement libre, les molécules d'eau diffusent en suivant une marche aléatoire (mouvement brownien), la présence de membranes ou de fibres contraint leur diffusion. Le coefficient apparent de diffusion (ADC), rend compte de cette limitation par "encombrement", alors que la fraction d'anisotropie (FA) exprime la restriction de la diffusion de l'eau dans une direction préférentielle.

2.2. Objectif

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

2.3. Méthodologie

2.3.1. Population

2.3.1.1. Critères d'inclusion

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

Les sujets du groupe catatonie périodique (KP) ont été recrutés par des psychiatres formés à la classification de Leonhard parmi les patients hospitalisés dans les services de psychiatrie du CHU de Strasbourg (temps complet et hôpital de jour), parmi les patients vus en consultation (policlinique, urgence) ou ceux évalués par le Centre Expert Schizophrénie de Strasbourg. Pour être inclus, ils devaient présenter une symptomatologie clinique et une évolution compatible avec une catatonie périodique et donc remplir les critères diagnostiques que nous avons établis, être stabilisés depuis au moins un mois, être âgés de 18 à 68 ans, ne pas présenter de contre-indication à l'IRM et n'avoir aucun antécédent personnel neurologique connu. Quatorze sujets ont été inclus dans le groupe catatonie périodique (KP).

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes de

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

2.3.1.2. Recueil de matériel clinique

Pour tous les sujets, la latéralité était évaluée par l'inventaire d'Edimbourg (Oldfield, 1971 (84)) et le QI estimé avec la fNART (Mackinnon et Mulligan, 2005 (85)).

Pour les sujets du groupe catatonie périodique (KP), étaient recueillis les traitements en cours (convertis en équivalent olanzapine selon Leucht et al. 2015 (86)) ainsi que la durée d'évolution de la maladie et le nombre d'épisodes. Lors de la visite d'inclusion, la symptomatologie psychotique générale du dernier mois était évaluée à l'aide de la PANSS (Kay et al.1987 (87)), la symptomatologie dépressive à l'aide de l'échelle de dépression pour la schizophrénie de Calgary (Addington et al. 1993 (88)), les symptômes catatoniques à l'aide de la Bush and Francis Catatonia Rating Scale (Bush et al. 1996 (89)) et leur retentissement avec l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (Endicott et al. 1976 (90))

2.3.2. Protocole d'imagerie

Tous les sujets ont participé à une session d'imagerie multiparamétrique d'environ une heure sur la même machine SIEMENS 3T VERIO (Siemens, Erlangen,

Allemagne) avec une antenne réceptrice tête à 32 canaux. De façon à assurer une acquisition selon le même plan de coupe pour l'ensemble des sujets, une séquence de repérage permettant un positionnement automatique et standardisé sur amers anatomiques a été utilisée (AAHScout).

Séquence MP-RAGE

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

Séquence 2D RESOLVE DTI

Les images de diffusion provenaient d'une séquence de 2D RESOLVE DTI (5 segments, TR/TE1/TE2 = 9400/83/108 ms, $\alpha = 90^\circ$, bande passante = 1136 Hz/pixel, 20 directions de gradients et deux valeurs de b = 0 et 1500 s/mm^2 , FOV = 220x220 mm, matrice = 110x110, 64 coupes de 2 mm, soit une résolution de 2x2x2 mm). Cette acquisition multisegmentée permet de limiter les distorsions liées au déphasage induit par les effets de susceptibilité magnétique (Porter et Heidemann 2009 (91)). Le temps d'acquisition était de 20 min 14 s.

Séquence 3D MGRE

Pour calculer ensuite les cartes de R2 star et de susceptibilité, une séquence axiale 3D Multi Echo Gradient Echo (MGRE) a été utilisée (TR = 37 ms, 8 échos séparés de $\Delta TE = 3.7$ ms en commençant à TE1 = 2.21 ms et finissant à TE8 = 28.11 ms, $\alpha = 20^\circ$, bande passante = 400 Hz/pixel, GRAPPA = 2, FOV =

256×168×128 mm, matrice = 256×168×128, soit une résolution de 1x1x1 mm). La durée d'acquisition était de 5 min 45 s.

Pour l'imagerie par transfert d'aimantation quantitative (qMTI), c'est une séquence sagittale 3D Gradient Echo (GRE) qui a été utilisée (TR/TE1/TE2 = 28/2.25/6.90 ms et angle de bascule $\alpha = 6^\circ$, GRAPPA = 2, FOV = 240x240x160 mm, matrice = 192x192x128, soit une résolution de 1.25x1.25x1.25 mm). Une image de référence était acquise sans et une était obtenue suite à une impulsion de saturation (gaussien, durée = 12 ms, angle de bascule de 560° , $\Delta F = 6$ kHz). La mesure au deux temps d'écho TE1 et TE2 permettait de dériver une carte de B0 servant à la correction des cartes paramétriques (Bernstein et al. 2004 (92)). Le temps d'acquisition était de 8 min 40 s.

Séquence 3D pSSFP

Afin d'établir une carte de R2, a été utilisée une séquence 3D pSSFP (*partially spoiled Steady State Free Precession*) (TR/TE = 7/3 ms, $\alpha = 60^\circ$, bande passante = 500 Hz/Pixel, FOV = 240x240x180 mm, taille de matrice = 192x192x144, soit une résolution de 1.25x1.25x1.25 mm) (Bieri et al. 2011 (93) ; de Sousa et al. 2012 (94)). La durée d'acquisition était de 5 min 30 s.

Séquence 3D SPGR

Afin d'établir la carte de R1 selon la méthode de calcul à partir d'angles de bascule variables (VFA : variable flip angle) (Deoni et al. 2003 (95) ; Cheng et. Wright 2006 (96)), une séquence spoiled 3D GRE, ou SPGR a été utilisée (TR/TE = 20/2.25 ms et deux valeurs d'angle de bascule $\alpha = 4^\circ$ et 25° , GRAPPA = 2, FOV = 240x240x160 mm, matrice = 192x192x128, soit une résolution de 1.25x1.25x1.25

mm). Le temps d'acquisition était de 7 min 30 s.

Séquence 3D en écho de gradient

Enfin, pour corriger les distorsions induites par une inhomogénéité du champ radiofréquence (B1), une carte de B1+ a été acquise par l'imagerie de l'angle de basculement réel (*actual flip-angle imaging*) en utilisant une séquence 3D en écho de gradient (FOV = 260x260x180 mm³, matrice = 48x48x36, $\alpha = 60^\circ$, TR2 = 5TR1, TR1 + TR2 = 111 ms, TE = 2.75 ms, largeur de bande = 240 Hz/pixel) (Yarnykh 2007 (97)). La durée d'acquisition était de 3 min 13.

2.3.3. Calcul des cartes paramétriques et pré-traitement des images

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

2.3.3.1. Calcul des cartes paramétriques

Carte R2*

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

Carte χ_m

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

Carte MPF

La carte de MPF a été obtenue par la méthode sur point unique consistant à résoudre l'équation du transfert de magnétisation (Eq. [1], Yarnykh 2012 (98)) voxel à voxel à partir de l'image de référence et de l'image pondérée en transfert de magnétisation corrigées pour les distorsions de B0 et de B1.

Carte R1

R1 (= 1/T1) a été estimée, voxel par voxel, en résolvant l'équation du modèle d'angle de bascule variable (Cheng et Wright 2006 (96)), en corrigeant pour l'inhomogénéité de B1.

Carte R2

R2 (= 1/T2) est dérivée des images acquises en pSSFP image data, selon la méthode décrite par (de Sousa et al. 2012 (94)), en corrigeant pour les inhomogénéité de B1. Les cartes T2 étaient seuillées à 150 ms.

Cartes FA et ADC

L'ADC et la FA étaient calculés à partir des images de diffusion après

recalage rigide (Alexander et al. 2007 (99))

2.3.3.2. Pré-traitement des images

Les images de pondération T1 haute résolution (MP-RAGE) et T2 de chaque sujet ont préalablement été visionnées afin d'exclure des anomalies anatomiques ou des hyperintensités de la substance blanche, i.e. ARWMC scale score = 0 (Wahlund et al. 2001 (100)).

Segmentation

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

Normalisation spatiale

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

Lissage

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

2.3.4. Analyses statistiques

2.3.4.1. Analyse statistique voxel à voxel (SPM)

Le test visant à mettre en évidence une différence entre le groupe KP et le groupe CTR était dans tous les cas un T-test sur deux groupes de variance inégale (ou test t de Welch) prenant en compte l'effet de l'âge comme variable de non intérêt.

En raison du grand nombre de voxels et de paramètres étudiés, alors que notre étude était de faible puissance, nous avons élaboré le plan d'analyse suivant pour minimiser les corrections pour test multiples.

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

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

- Une analyse sur les régions déterminées *a priori* comme pouvant être affectées étant donnés les symptômes caractéristiques du phénotype a été conduite et limitait notre volume d'analyse aux noyaux gris, au cortex cingulaire et au cortex prémoteur. Dans ce cas, nous avons utilisé un seuil de $p_{n.c.} \leq 0.01$, et un seuil d'extension à $k \geq 63$ voxels (soit 0.5 cm^3) (n.c. = non corrigé pour tests multiples). Ces seuils relativement permissifs nous semblaient justifiés eu égard au faible du volume d'analyse *a priori* (150 cm^3).
- Une analyse plus exploratoire, cerveau entier (« whole brain » soit 1800 cm^3 de volume d'intérêt) pour laquelle le seuil de $p_{n.c.} \leq 0.001$ a été utilisé avec un seuil d'extension à $k \geq 120$ voxels (soit $\sim 1 \text{ cm}^3$)

2.3.4.2. Analyse en régions d'intérêt (ROI)

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

Comme la technique de recalage ne permettait pas d'obtenir une parfaite superposition de la SG et de la SB entre les participants, il n'était pas impossible que

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

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

- Il n'y avait pas de sujet qui ne présentait pas de voxel commun entre la ROI et la substance considérée (ROI-SG, ROI-SB).
- Le paramètre qui avait servi à la définition de la ROI devait rester significativement différent entre les groupes lors de l'analyse sur les valeurs de la ROI tissu spécifique extraites à partir des données non lissées.

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

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

Tests post hoc

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

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

2.4. Résultats

2.4.1. Description de nos populations

Les caractéristiques de nos deux groupes sont présentées dans le tableau 7. Nous avons analysé 26 sujets contrôles (CTR) et 14 patients présentant un phénotype de catatonie périodique (KP). Les deux groupes étaient comparables pour

l'ensemble des variables suivantes : âge, sexe, latéralité, niveau d'études et QI (aucune différence significative).

Concernant notre population de patient, la pathologie évoluait depuis 17.3 ± 14 ans et le nombre d'épisode était de 3.7 ± 3 .

Le score total de la PANSS était en moyenne de 63.9 ± 15 , soit une symptomatologie douteuse à légère. Le score à la sous-échelle positive était de 10.6 ± 4 , ce qui correspondrait à une symptomatologie positive douteuse, alors que le score à la sous-échelle négative était de 19 ± 6 , ce qui correspondrait à une intensité légère de symptômes négatifs.

Le score à la CDSS était de 2.8 ± 4 , et 2 sujets (14%) dépassaient la valeur de 6 utilisée comme seuil pour un risque d'épisode dépressif majeur (spécificité 77%, sensibilité 92% (Addington et al. 1993 (88))).

Le score à la BFCRS était de 5.2 ± 3 , ce qui traduit la persistance de certains symptômes catatoniques (surtout pour les items 4, 5, 6, 9 et 11 de la BFCRS correspondant respectivement à la fixité du regard, au maintien de la posture, au *grimacing*, au maniérisme et à la rigidité).

La dose moyenne de traitement en équivalent olanzapine était de 11.5 ± 8 mg, à noter que 2 sujets (14%) ne prenaient aucun antipsychotique. 4 d'entre eux étaient sous clozapine.

Enfin, en termes de retentissement fonctionnel, l'EGF était de 50 ± 16 ce qui correspondait « à des symptômes importants ou à un handicap important dans le fonctionnement social ou professionnel ».

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

En termes de charge héréditaire, 5 patients (36%) présentaient au moins un apparenté au premier degré atteint d'un trouble psychotique dont il n'a pas toujours été possible de s'assurer qu'il s'agissait bien d'une catatonie périodique.

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

Tableau 7 Caractéristiques des groupes

moyenne ± écart-type et entre parenthèse les valeur minimales et maximales.

L'âge et la durée d'évolution sont donnés en années, le niveau d'étude en nombre d'années académiques et la dose d'antipsychotique (AP) en mg d'équivalent d'olanzapine. PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia; BFCRS : Bush and Francis Catatonia Rating Scale, EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement.

2.4.2. Résultats de l'analyse voxel à voxel

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

2.4.2.1. Résultats de l'analyse sur régions définies a priori ($p_{nc} \leq 0.01$ et $k \geq 63$ voxels)

Carte de susceptibilité (X_m) (cf. figure 1 et tableau 8)

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

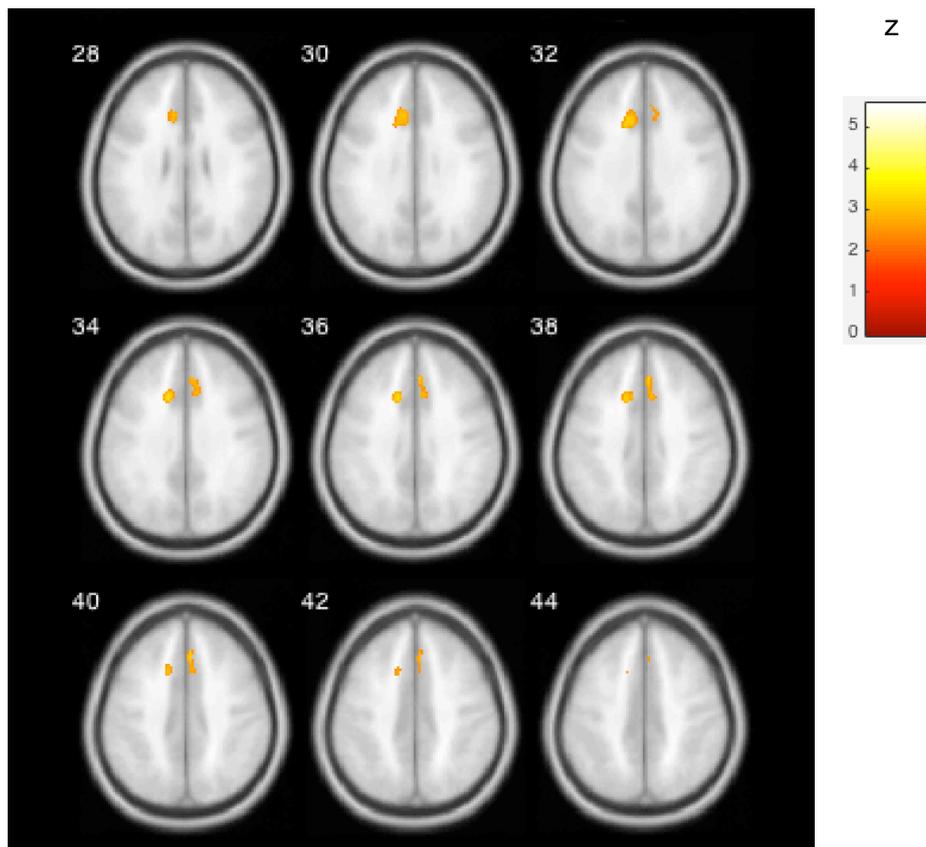


Figure 1 : Augmentation de X_m chez les patients KP comparativement aux contrôles dans les régions définies a priori ($p \leq 0.01$, $k \geq 63$ voxels).

Région	BA	z	$P_{n.c.}$	k (cm^3)	Coordonnées MNI		
					x	y	z
<i>Cingulaire antérieure droite</i>	BA 24	2.97	0.001	1.1	4	30	40
<i>Cingulaire antérieure gauche</i>	BA 24	3.16	$8. \cdot 10^{-4}$	0.9	-12	18	34

Tableau 8 Clusters significativement différents pour X_m chez les patients dans les régions définies a priori ($p \leq 0.01$, $k \geq 63$ voxels).

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

Carte de fraction de protons liés aux macromolécules (MPF) (cf. figure 2 et tableau 9)

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

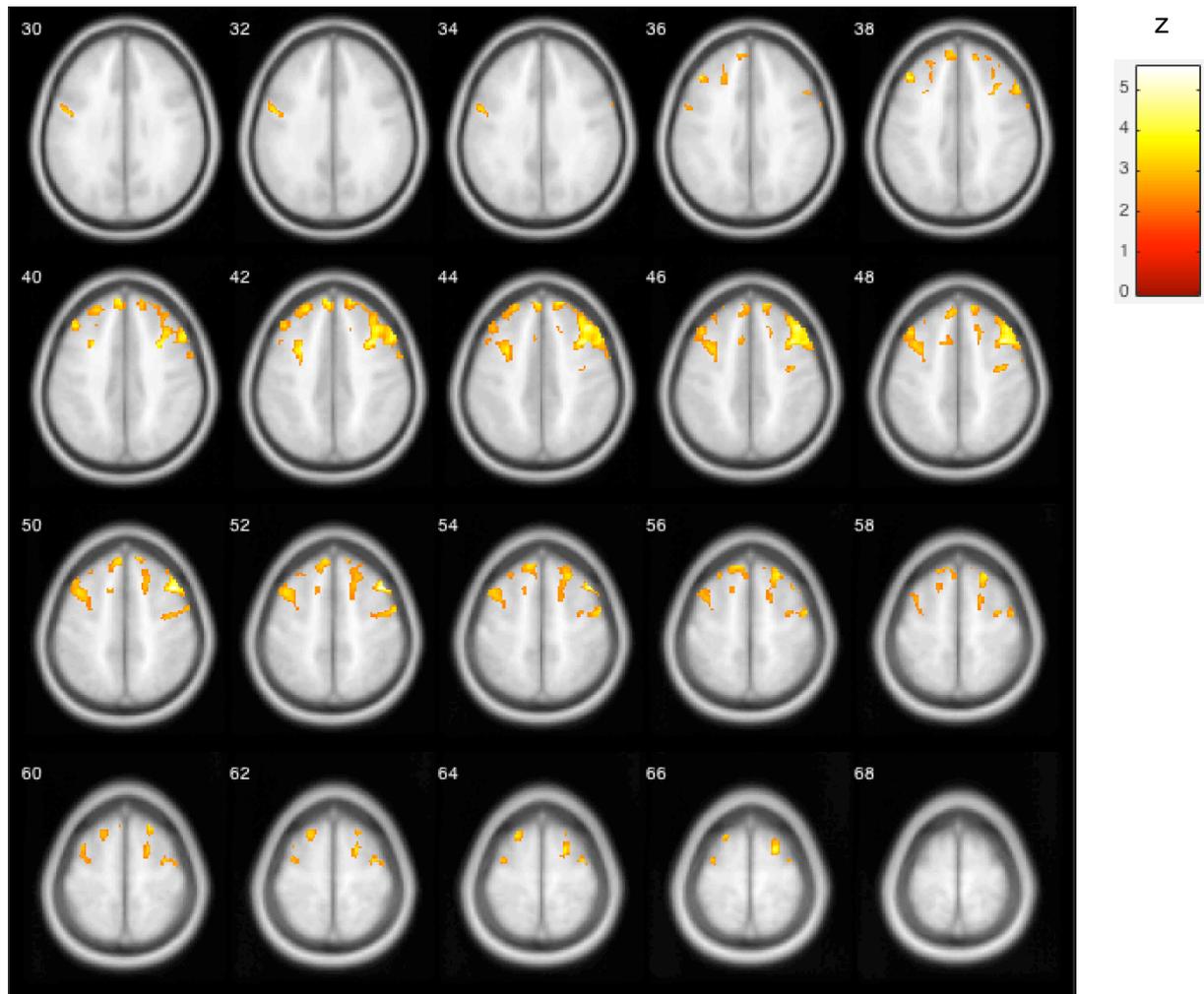


Figure 2 : Diminution de MPF chez les patients KP comparativement aux contrôles dans les régions définies a priori ($p \leq 0.01$, $k \geq 63$ voxels).

Région	BA	Z	$P_{n.c.}$	k (cm^3)	Coordonnées MNI		
					x	y	z
Prémotrice/SMA droit	BA 6/8	4.9	$6 \cdot 10^{-7}$	7.0	42	16	50
	BA 6/8	3.88	$6 \cdot 10^{-5}$	2.8	22	4	66
Prémotrice/SMA gauche	BA 6/8	3.88	$6 \cdot 10^{-5}$	4.4	-42	30	38
	BA 8	3.61	$2 \cdot 10^{-4}$	1.2	-22	44	42
	BA 8	3.88	$6 \cdot 10^{-5}$	2.0	-6	50	42

Tableau 9 : Clusters pour lesquels les patients présentent une réduction du MFF dans les régions définies a priori ($p \leq 0.01$, $k \geq 63$ voxels).

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

2.4.2.2. Résultats de l'analyse exploratoire « cerveau entier » ($p_{n.c.} \leq 0.001$ et $k \geq 120$ voxels)

Carte de susceptibilité (X_m)

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

Carte de fraction de protons liés aux macromolécules (MPF) (cf. figure 3 et tableau 10)

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

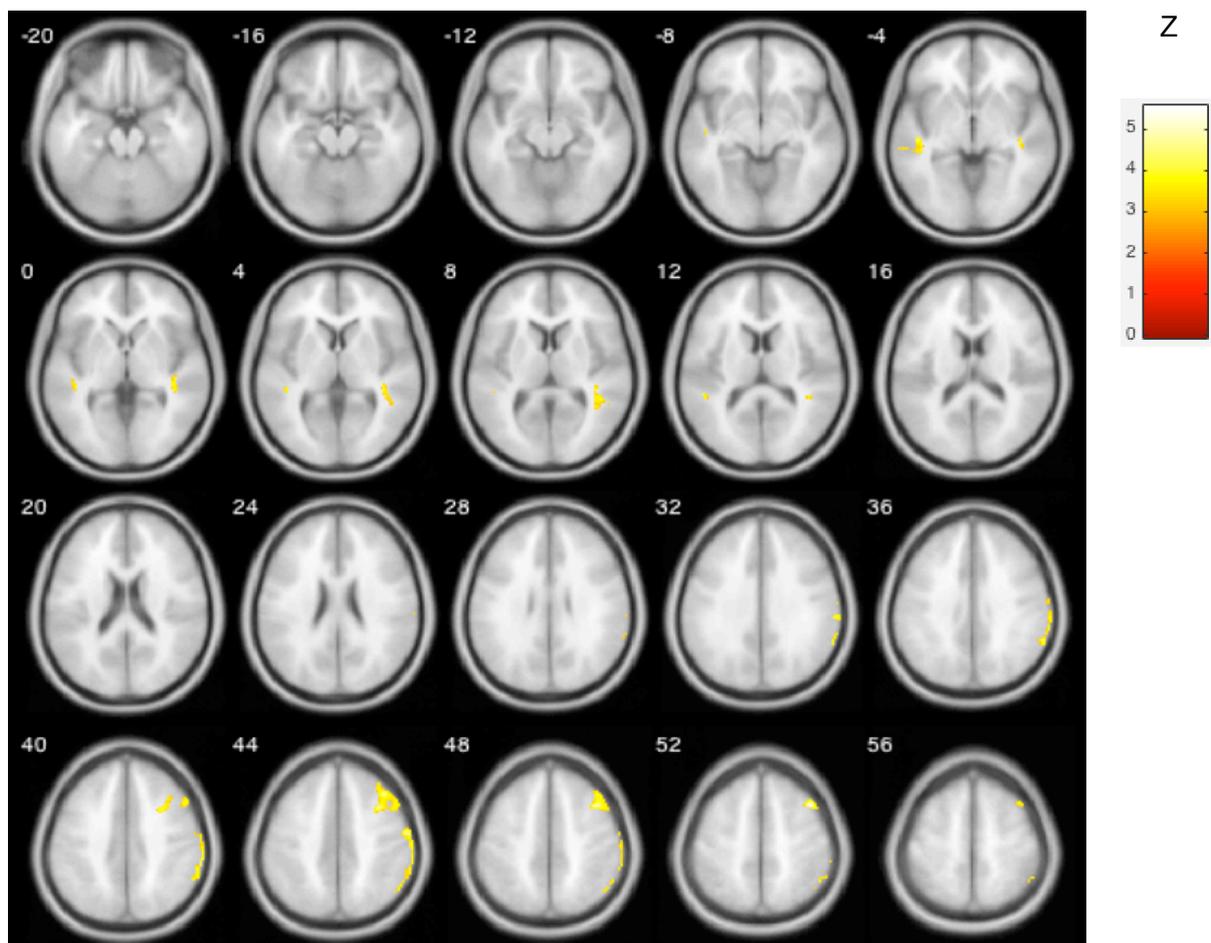


Figure 3 : Résultats de l'analyse « cerveau entier » testant une diminution de MPF chez les patients KP comparativement aux contrôles ($p \leq 0.001$, $k \geq 120$ voxels).

Région	BA	Z	$P_{n.c.}$	k (cm^3)	Coordonnées MNI		
					x	y	z
<i>Prémotrice/SMA droite</i>	BA 6/8	4.9	$6 \cdot 10^{-7}$	3.4	42	16	50
<i>Sillon temporal supérieur droit</i>	BA 22	4.02	$<10^{-4}$	1.464	40	-30	-2
<i>Sillon temporal supérieur gauche</i>	BA 22	4.21	$<10^{-4}$	0.968	-46	-22	-4

Tableau 10: Clusters pour lesquels les patients présentent une réduction significative du MFF par rapport aux témoins en analyse « cerveau entier » ($p \leq 0.001$, $k \geq 120$ voxels).

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

2.4.3. Résultats de l'analyse en ROI

2.4.3.1. Cortex cingulaire antérieur

Substance grise

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

En revanche, les deux groupes ne différaient pour aucun des 7 autres paramètres aussi bien à droite qu'à gauche (cf. tableau 11).

Si la valeur de X_m était corrélée au nombre d'épisodes à droite ($p<0.05$), cette corrélation ne dépassait pas le seuil de significativité à gauche (cf. figure 4a). Il n'y avait en revanche pas de corrélation avec la durée d'évolution de la pathologie. Sur le plan des échelles symptomatiques, la valeur de X_m de la substance grise était fortement corrélée au score total de la PANSS à droite comme à gauche ($p<0.01$), et cela ne concernait que la sous-échelle négative ($p<0.02$ à droite, $p<0.05$ à gauche) et pas la sous-échelle positive (cf. figure 4b). De plus, la valeur de X_m de la substance grise était corrélée à l'échelle d'évaluation de la catatonie de Bush et Francis aussi bien à droite ($p<0.01$) qu'à gauche ($p<0.02$) (cf. figures 4c). Il n'y avait pas de corrélation avec l'échelle de dépression de Calgary. La valeur de X_m n'était corrélée ni avec l'EGF, ni avec la dose d'antipsychotique que ce soit à droite comme à gauche.

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

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

Tableau 11 a. Valeurs des différents paramètres pour la substance grise de la ROI cingulaire droite. b. Valeurs des différents paramètres pour la substance grise de la ROI cingulaire gauche. R1, R2 et R2* sont donnés en ms⁻¹, FA est une fraction, ADC est donné en mm²/ms, MPF est en % et pSG est une probabilité. Pour rappel, le seuil de significativité est de 0.017 après correction pour tests multiples.

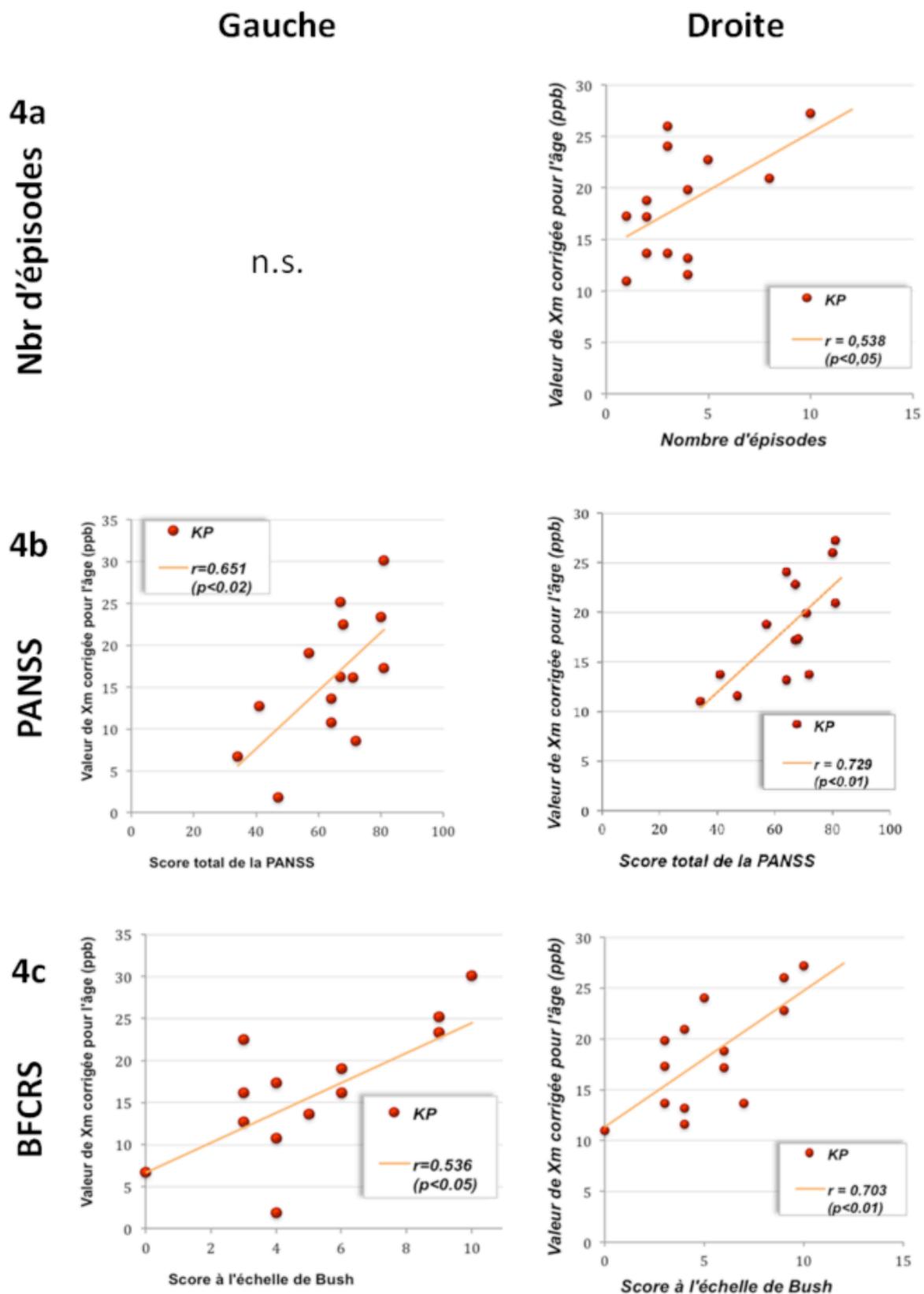


Figure 4 : Corrélation de la valeur de X_m dans la substance grise du cortex cingulaire droit et gauche avec : a. le nombre d'épisodes, b. le score total de la PANSS, c. et le score de la BFCRS.

Substance blanche

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

Du côté gauche en revanche, on retrouve également une augmentation significative de X_m quoique de moindre significativité par rapport à la substance grise ($p_{n.c} = 0.0023$). Dans ce cas encore, les autres paramètres sont non significativement différents (cf. tableau 12).

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

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

Tableau 12 : Valeurs des différents paramètres pour la substance blanche de la ROI cingulaire gauche.

R1, R2 et R2* sont donnés en ms⁻¹, FA est une fraction, ADC est donné en mm²/ms, MPF est en % et pSG est une probabilité. Pour rappel, le seuil de significativité est de 0.017 après correction pour tests multiples.

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

Substance grise

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

Substance blanche

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

2.4.3.3. Sillon temporal supérieur

Substance grise

En l'absence de lissage, la différence de MPF ne restait significative dans la substance grise que du côté gauche, elle n'était plus significative à droite ($p_{n.c.}=0.001$). A gauche, cette différence s'accompagnait de la variation d'autres paramètres : les patients présentaient de plus une diminution de R1 ($p_{n.c.}= 0.001$), de R2 ($p_{n.c.}= 0.016$) et une diminution du coefficient apparent de diffusion ADC ($p_{n.c.}= 0.013$) (cf. Tableau 13). Aucune corrélation significative n'était retrouvée

entre la valeur de ces paramètres et les scores évaluant la symptomatologie clinique, la durée d'évolution de la pathologie, le nombre d'épisodes ou la dose de traitement.

	Groupe CTR		Groupe KP		p _{n.c}
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
R1	0.6696	0.0549	0.6118	0.0417	0.001*
R2	13.7486	1.6094	12.6209	1.0510	0.0167*
ADC	0.7213	0.0510	0.7717	0.05760	0.013*
FA	0.2127	0.0487	0.1509	0.0359	0.195
Xm	20.7654	9.7264	17.5006	6.3467	0.180
R2 star	18.5875	1.6173	17.7828	1.2037	0.086
MPF	7.6968	1.0117	6.7067	0.6573	0.001*
pSG	0.9765	0.0091	0.9726	0.0084	0.158

Tableau 13 : Valeurs des différents paramètres pour la substance grise de la ROI sillon temporal supérieur gauche.

R1, R2 et R2* sont donnés en ms⁻¹, FA est une fraction, ADC est donné en mm²/ms, MPF est en % et pSG est une probabilité. Pour rappel, le seuil de significativité est de 0.017 après correction pour tests multiples.

Substance blanche

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

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

2.5. Discussion

2.5.1. Augmentation de la susceptibilité magnétique χ_m dans le cortex cingulaire antérieur

Dans cette région à cheval sur le cortex antérieur (BA24) et la partie antérieure du cortex cingulaire moyen (BA24')³¹ et qui correspond à l'aire motrice cingulaire antérieure (rCMA), nous avons retrouvé une augmentation significative de la susceptibilité magnétique (χ_m) de façon bilatérale ($p_{n.c.} < 0.0003$) dans la substance grise, et dans une moindre mesure dans la substance blanche, mais uniquement du côté gauche ($p_{n.c.} < 0.003$). L'augmentation de la significativité de cette région lors de l'analyse en ROI spécifique d'un tissu est en faveur d'une bonne robustesse de ce résultat.

Dans l'absolu, cette augmentation de χ_m chez les patients comparativement aux témoins pourrait être le reflet d'une plus grande concentration en éléments paramagnétiques c'est-à-dire principalement en fer complexé, ou d'une moindre présence d'éléments diamagnétiques c'est-à-dire en phospholipides membranaires principaux constituant de la myéline. L'hypothèse d'une réduction de myéline est peu supportée par les résultats. En effet, nous n'avons pas observé de réduction concomitante des paramètres pourtant électivement sensibles aux phospholipides de la myéline : MPF et R1 (Samsonov et al. 2012 (101) ; Stüber et al. 2014 (102) ; Lutti et al. 2014 (103)). Si l'hypothèse d'une réduction de myéline n'est pas supportée du

³¹ Selon la classification de Vogt

fait de l'absence de variation des paramètres électivement sensibles à la myéline, nous sommes en droit de nous demander pourquoi nous n'observons pas de variations des paramètres corrélées à la présence de fer, notamment $R2^*$. De ce que nous savons aujourd'hui des paramètres mesurés par l'IRM quantitative, $R2^*$, et χ_m sont tous deux des contrastes influencés par la concentration en fer mais la corrélation de leur valeur à la concentration en fer est variable selon les régions étudiées (Deistung et al. 2013 (80)). Il semblerait que le QSM soit plus performant que le $R2^*$ pour quantifier le fer dans des régions peu myélinisées et riches en fer comme les noyaux gris centraux ou les lésions de sclérose en plaques (Deistung et al. 2013 (80), Langkammer 2013 et al. (104)). La moindre myélinisation du cortex cingulaire moyen, comparativement à d'autres cortex comme le cortex visuel ou le cortex sensorimoteur, ayant été décrite par Vogt, pourrait expliquer que seule χ_m ait pu montrer une augmentation de la concentration en fer dans cette région chez les patients. Ainsi, tout laisse à penser que l'augmentation de χ_m dans cette région soit due à une plus grande concentration en fer.

Une augmentation de fer paramagnétique est rapportée dans 3 situations. La première est un simple dépôt comme on l'observe dans certaines maladies neurodégénératives. Ce dépôt est extracellulaire par exsudation d'hémoglobine suite à une angiopathie comme dans la maladie d'Alzheimer ou intracellulaire comme dans la maladie de Parkinson (Crichton et al. 2011 (105)). La deuxième situation est l'inflammation. En effet la microglie activée a des besoins énergétiques qui nécessitent de nombreuses protéines porteuses d'hème pour son métabolisme oxydatif voire des réserves sous forme de ferritine. C'est ce qui explique l'augmentation de susceptibilité magnétique dans les lésions de sclérose en plaques (Stüber et al. 2016 (106)). A noter que lorsque ces plaques sont corticales, on

observe souvent un débordement dans la substance blanche identique à ce que nous avons observé du côté gauche. Notons que l'hypothèse d'une pathologie liée à un trouble dysimmunitaire est parfaitement compatible avec l'hérédité dominante à pénétrance incomplète et avec l'évolution rémittente progressive de la catatonie périodique. La corrélation de l'augmentation de χ_m avec le nombre d'épisodes et non avec la durée d'évolution s'accorde avec cette hypothèse. Enfin la troisième possibilité est que les neurones et la glie des régions plus actives soient plus riches en fer paramagnétique pour les mêmes raisons. On pourrait imaginer qu'une telle augmentation de métabolisme puisse être la conséquence de la disparition d'interneurones inhibiteurs. Cela n'est pas sans évoquer la perte des interneurones inhibiteurs GABAergiques riches en parvalbumine dans le cortex cingulaire antérieur de certains patients avec schizophrénie ou trouble bipolaire, des tableaux cliniques fréquents dans la catatonie périodique (Benes et al. 1991 (107), Benes et al. 2001 (4), Cotter et al. 2002 (108)). Une façon de tester l'hypothèse d'une hyperactivité de cette région serait de mesurer le débit sanguin cérébral de cette région.

Nous retrouvons dans cette région, de façon congruente entre la droite et la gauche, une corrélation significative entre la valeur de la susceptibilité magnétique χ_m et la symptomatologie de nos patients évaluée par la PANSS ($p < 0.01$) et la BFCRS ($p < 0.01$) dans la substance grise, sans retrouver de corrélation avec la symptomatologie dépressive et la dose de traitement. Il y a donc lieu de penser que cette région pourrait être directement impliquée dans l'expression clinique de la pathologie. Ceci est renforcé par l'étude de la littérature lors d'une excitation anormale ou d'une lésion de cette région. Ainsi, lors d'une crise d'épilepsie atteignant le cortex cingulaire moyen (MCC), sont observées des expressions émotionnelles stéréotypées, allant de mouvements bucco-faciaux à des rires stéréotypés et plus

rarement des pleurs (S. Nadkarni et O. Devinsky dans Vogt, 2009, pp 633-649). Cette région pourrait donc sous-tendre les mouvements faciaux pseudoexpressifs, ou « grimacing » de nos patients. Leur prédominance au niveau de la partie supérieure du visage dans la catatonie périodique est compatible avec la projection directe de la rCMA sur le noyau du nerf facial (VII) et plus précisément sur la partie du noyau du VII innervant les muscles supérieurs du visage, tel que cela a été montré chez le singe (Morecraft et al. 2001 (109)). Il a de plus été rapporté que les patients souffrant d'épilepsie cingulaire antérieure présentaient, pour la majorité d'entre eux, en dehors des crises, des accès brutaux d'agitation avec une agressivité et des crises clastiques, ce que l'on observe aussi chez nos patients qui peuvent soudainement présenter une hyperkinésie et une agressivité. La polarité akinétique de la catatonie périodique n'est pas sans rappeler le mutisme akinétique qui est décrit dans les accidents cérébraux vasculaires avec une atteinte bilatérale du cortex cingulaire antérieur (Devinski et al. 1995 (110)). La pathologie dont le tableau clinique se rapproche le plus de celui des épisodes aigus la catatonie périodique est l'encéphalite limbique auto-immune, plus précisément à anti-récepteurs NMDA, où les patients peuvent présenter un négativisme, un maintien de la posture, un mutisme, des mouvements stéréotypés, une rigidité, une apathie, des accès d'agitation, et aussi des éléments hallucinatoires et délirants. Or il a été rapporté chez un cas unique un hypermétabolisme en PET au niveau cortex cingulaire antérieur dans cette pathologie (Chanson et al. 2012 (111)). Enfin, la cingulectomie antérieure pratiquée dans les années 1950 pour tenter de soigner des pathologies psychiatriques était connue pour entraîner une apathie et un aplatissement des affects (Whitty 1955 (112)) qui est très similaire à l'état déficitaire résiduel de la catatonie périodique allant de la réduction du drive jusqu'à l'apathie sévère.

Les fonctions sous-tendues par l'aire cingulaire motrice antérieure ne sont pas encore précisément connues. Dans le contrôle moteur, elle semble surtout impliquée dans la prise de décision basée sur la récompense, la détection de l'erreur et elle est activée avant la réalisation d'une tâche (Vogt 2016 (113)). Ainsi, il a été montré en EEG intracrânien avant chirurgie, que seuls les neurones de cette aire avaient une réponse augmentée à une moindre récompense monétaire pour la réalisation d'une même tâche, et que l'ablation de cette région entravait la sélection de l'action basée sur la récompense (Williams et al. 2004 (114)). Il serait intéressant de contraster des patients souffrants de catatonie périodique avec d'autres formes de psychoses en utilisant ce type de tâches.

2.5.2. Réduction de la fraction de protons liés aux macromolécules (MPF) dans la substance grise du sillon temporal supérieur gauche

Au niveau de la substance grise du sillon temporal supérieur gauche, nous avons observé une diminution de MPF ($p_{n.c.} = 0.001$) chez les patients atteints de catatonie périodique. L'interprétation de ce paramètre est plus univoque puisqu'il correspond à la proportion de protons liés aux lipides. Les protéines, bien qu'étant aussi des macromolécules, ne participent pas significativement à ce contraste (T.A. Fralix et al. 1991 (77), Kucharczyk et al. 1994 (78)). La richesse de la myéline en fraction lipidique explique que la substance blanche ait un MPF bien supérieur comme nous avons pu l'observer dans la ROI cingulaire avec un MPF moyen autour de 13 dans la SB alors qu'il est à 7 dans la SG sus-jacente (cf. tableaux 12 et 13).

Les paramètres R1, et R2 bien que plus multidéterminés partagent cette même sensibilité à un environnement riche en fraction lipidique. Il était donc attendu d'observer de même une diminution chez nos patients ($p_{n.c.} = 0.001$ et $p_{n.c.} = 0.016$ respectivement). L'augmentation significative du coefficient apparent de diffusion ADC ($p_{n.c.} = 0.013$) est classiquement interprétée comme une réduction des obstacles à la diffusion de l'eau dans le compartiment extracellulaire. Il nous paraît peu vraisemblable que cela soit le fait d'un œdème vasogénique en dehors d'une phase aiguë de la pathologie, même si cela serait compatible avec une réduction du R2 (équivalent à l'augmentation du T2). Alternativement, la réduction en myéline pourrait s'accompagner d'une moindre compartimentation de l'espace extracellulaire et contribuer ainsi à cette augmentation. La distinction entre ces deux hypothèses pourrait être tranchée par une mesure absolue de la densité de proton (équivalente à une augmentation de la quantité d'eau), mais la quantification de ce paramètre se heurte encore à des obstacles méthodologiques.

Aucune corrélation n'est retrouvée entre ces paramètres et la symptomatologie clinique, l'évolution de la pathologie ou la dose de traitement antipsychotique. Pourtant cette région n'est pas une inconnue dans le tableau clinique de schizophrénie. En effet, cette région a été rapportée à maintes reprises dans des études de *Voxel Based Morphometry* (VBM) comme corrélée aux hallucinations acoustico-verbales et parfois à leur sévérité. En rapport avec la latéralisation de nos résultats, une méta-analyse récente confirme qu'une diminution du volume de substance grise de cette région, et de façon nettement plus significative à gauche qu'à droite, est bien corrélée à la sévérité des hallucinations (G. Modinos et al. 2013 (115)). Alors que ces études de trait indiquent une atrophie de cette région, les études de l'état hallucinatoire montrent en revanche que le sillon

temporal externe est bien plus actif pendant les hallucinations comme cela a été retrouvé par la méta-analyse de Jardri et al. en 2011 (116). Le fait que la stimulation magnétique transcrânienne permette de réduire l'intensité et la durée des hallucinations lorsqu'elle est appliquée sur cette région est un argument plus direct encore de leur implication dans la physiopathologie de ce symptôme. La catatonie périodique ne se présentant que rarement avec une persistance de phénomènes hallucinatoires florides dans l'intervalle entre deux épisodes, ce résultat nous a donc surpris. Pour explorer plus en détails la signification de ces anomalies nous tenterons de les corrélérer avec la symptomatologie actuelle en utilisant l'item P3 de la PANSS («activité hallucinatoire») ; mais il nous paraît plus vraisemblable que cela soit corrélé à l'intensité hallucinatoire pendant les épisodes, une variable qui n'a pas été recueillie *a priori*. D'un autre côté, nos résultats ne peuvent être considérés comme totalement convergents avec la littérature puisque seuls des paramètres de myélinisation corticale étaient modifiés, pas la probabilité de SG comme c'est le cas dans les études en VBM en lien avec les hallucinations.

2.5.3.Limites de ce travail

La limite principale de notre travail est le faible échantillon de patients. Ce dernier nous a contraint à adopter un plan d'analyse peu sensible ayant probablement entraîné un nombre élevé de faux négatifs. Aussi nous nous attachons à augmenter nos effectifs et le recrutement sera bientôt terminé.

De plus, nous avons décidé, pour ce travail, de nous cantonner à l'analyse statistique « cerveau entier » des cartes de χ_m et de MPF, alors que les autres cartes

paramétriques seraient pertinentes à analyser de façon exploratoire. Et ce d'autant plus que l'IRM quantitative en étant encore à ces balbutiements, nous ne savons pas encore quels paramètres sont à la fois les plus sensibles et les plus spécifiques de la concentration des tissus en fer ou en myéline pour ne citer que ces deux constituants. Nous avons considéré que MPF était peut-être le meilleur marqueur pour la myélinisation, et il est peut-être le paramètre le plus spécifique mais cela reste théorique car il n'a pas été comparé aux autres, alors que R1, s'il peut être influencés par d'autres facteurs que la concentration en myéline et sembler en théorie moins spécifique, pourrait être plus sensible. Peut-être MPF ne s'avèrera pas être le meilleur marqueur de la myélinisation lorsque la sensibilité et la spécificité des différents paramètres d'IRM quantitative auront été évaluées.

Nous avons été confrontés à un obstacle méthodologique lors de l'analyse voxel à voxel (SPM) : la nécessité de comparer les populations sur le même tissu, c'est-à-dire SG ou SB, puisque les valeurs de leurs paramètres sont très différentes. Si pour de la SB profonde la méthode actuelle semble raisonnable, l'étude voxel à voxel de la SG et tout particulièrement du cortex mériterait à l'avenir d'être réalisée sur cerveau gonflé ou sur "flat map".

Une limite importante de notre travail est la constitution des deux groupes que nous comparons. Nous comparons un groupe de sujets avec catatonie périodique à un groupe de sujets sains, mais nous comparons aussi un groupe de sujets traités par antipsychotiques – même s'ils ne le sont pas tous – à un groupe de sujets exclusivement naïfs de traitements antipsychotiques. Si nous n'observons pas de corrélation entre l'anomalie de χ_m et la dose de traitement, cela peut signifier qu'elle n'est effectivement pas liée à la dose de traitement mais cela ne signifie pas pour autant qu'elle ne soit pas liée au traitement, sans effet dose. Il faudrait donc

constituer un troisième groupe, de patients traités par antipsychotiques mais qui ne présenteraient pas de catatonie périodique. Cela permettrait de s'assurer, si l'anomalie n'est pas retrouvée dans ce troisième groupe, qu'elle n'est effectivement pas liée au traitement. L'étude dans laquelle s'inscrivait notre travail a prévu ce troisième groupe. L'échantillon constitué pour ce troisième groupe au moment de notre analyse était cependant trop petit pour conduire une analyse avec ce troisième groupe de sujets.

Conclusions

La catatonie périodique est un phénotype de trouble psychotique chronique décrit par Karl Leonhard. Dans la nosographie de Wernicke-Kleist-Leonhard, le diagnostic différentiel se fait sur l'évolutivité des troubles avec la présence ou non d'un syndrome résiduel et sur une analyse très fine de la sémiologie.

Karl Leonhard a classé la catatonie périodique parmi les schizophrénies du fait de l'instauration d'un déficit, ce qui est une première différence avec les définitions du DSM ou de la CIM. L'évolution se fait par épisodes aigus, partiellement rémittents et donc avec l'accumulation progressive de symptômes résiduel. Ce profil évolutif caractérise une famille de schizophrénies dites non systématisées. Le cœur du phénotype de catatonie périodique est caractérisé par une atteinte quantitative, mais surtout qualitative de la psychomotricité. Malgré l'impression d'un polymorphisme clinique, il existe des symptômes spécifiques au cours des épisodes aigus mais surtout caractéristiques du syndrome résiduel. D'autres symptômes, comme les symptômes hallucinatoires et délirants, peuvent être présents mais ne sont en rien indicateurs du phénotype. Nous avons proposé des critères diagnostiques pour notre recherche en imagerie.

Une autre caractéristique de la catatonie périodique est son héritabilité. Toutes les études rapportent un pourcentage d'apparentés du premier degré atteint supérieur à 20%. Cela a été confirmé, après Karl Leonhard, par d'autres équipes mais ces études restent rares du fait du petit nombre de psychiatres maîtrisant la classification de Leonhard dans le monde. La transmission serait de type autosomique dominant avec une pénétrance incomplète et un effet d'anticipation.

Une association au locus 15q15 en a fait une maladie génétique répertoriée sous le code MIM 605419 mais plusieurs gènes sont potentiellement impliqués puisque chez les familles non porteuses de l'association avec le chromosome 15, une autre association avec le locus 22q13 a pu être mise en évidence. A ce jour, les recherches de mutation ou de polymorphisme sur des gènes candidats situés sur les loci 22q13 ou 15q15 n'ont pas permis d'isoler l'anomalie responsable de la catatonie périodique. Ces analyses génétiques ont toutes été conduites par une même équipe et n'ont pas été répliquées par d'autres groupes. Enfin, la catatonie périodique ne semble pas influencée par les facteurs environnementaux comme les infections maternelles au cours de la grossesse ou les complications obstétricales, à l'inverse d'autres phénotypes décrit par l'école de WKL.

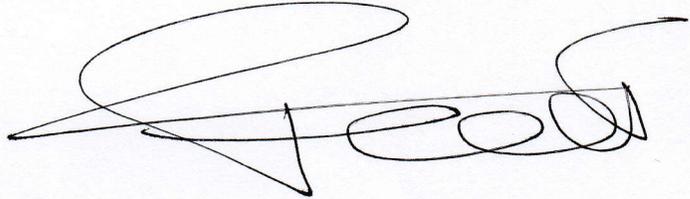
Notre étude était la première étude de neuroimagerie à s'intéresser spécifiquement au phénotype de la catatonie périodique. Cette étude visait à mettre en évidence d'éventuels biomarqueurs de ce phénotype en IRM morphologique quantitative. 14 sujets KP ont été comparés à 26 sujets sains. Nous avons retrouvé chez les sujets KP une diminution de la fraction de protons liés aux macromolécules au niveau de la substance grise du sillon temporal supérieur gauche qui était associée à une diminution de R1, de R2 et ADC ($p < 0.05$ après correction pour tests multiples) sans corrélation d'aucun de ces paramètres avec les échelles cliniques ou avec la posologie du traitement antipsychotique. Nous avons retrouvé au niveau du cortex cingulaire antérieur, et plus précisément au niveau de l'aire motrice cingulaire antérieure, une augmentation bilatérale de la susceptibilité magnétique chez nos patients ($p < 10^{-4}$ des deux côtés). Cette augmentation était corrélée aux échelles de symptômes schizophréniques et catatoniques des deux côtés ($p < 0.05$), sans être

corrélée à l'échelle de symptômes dépressifs ni à la posologie du traitement antipsychotique.

La contribution exacte du sillon temporal supérieur gauche à la clinique de la catatonie périodique reste à préciser. Mais l'implication du cortex cingulaire est séduisante. Il y a en effet une bonne correspondance clinique entre les symptômes décrits en cas d'atteinte organique de cette région et les symptômes observés dans la catatonie périodique. De plus, la corrélation entre l'anomalie et les échelles symptomatiques vient renforcer l'intérêt de ce lien. Sous réserve que l'augmentation de susceptibilité magnétique au niveau du cortex cingulaire persiste lorsque l'analyse sera répliquée sur l'effectif complet, celle-ci ne constituera pas pour autant un biomarqueur de ce phénotype diachronique. Il reste en effet à démontrer sa spécificité, c'est à dire l'absence d'anomalie équivalente dans un autre phénotype.

L'étude dans laquelle s'inscrit ce travail cherche justement à différencier la catatonie périodique de la cataphasie, un phénotype dans lequel la pensée et le langage se désorganisent au fur et à mesure de la répétition des épisodes. L'observation d'une double dissociation, c'est-à-dire d'une anomalie spécifique au groupe de KP et une autre spécifique au groupe de cataphasique sera le premier pas vers des biomarqueurs potentiels. Il restera à en évaluer la sensibilité et la spécificité. Cependant, on peut d'ores et déjà craindre que la susceptibilité magnétique n'ait pas la sensibilité suffisante en raison de sa grande variance inter-sujets. Alternativement, les conséquences fonctionnelles en IRMf BOLD et/ou ASL mériteraient d'être testées dans cette ROI pour voir dans quelle mesure elles ne seraient pas des biomarqueurs plus reproductibles.

VU
Strasbourg, le 21 septembre 2017
Le président du Jury de Thèse

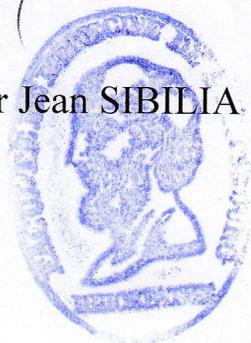


Professeur Pierre VIDAILHET

VU et approuvé
Strasbourg, le 03 OCT. 2017
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg



Professeur Jean SIBILIA.



Annexes

Annexe 1 : Les 35 formes principales de psychoses de la classification de Leonhard

Psychoses phasiques

Schizophrénies

Les psychoses phasiques unipolaires

- **La mélancolie pure**
- **La manie pure**
- **Les dépressions pures**
 - La dépression agitée
 - La dépression hypocondriaque
 - La dépression tourmentée
 - La dépression soupçonneuse
 - La dépression indifférente
- **Les euphories pures**
 - L'euphorie improductive
 - L'euphorie hypochondriaque
 - L'euphorie exaltée
 - L'euphorie confabulatoire
 - L'euphorie indifférente

Les psychoses phasiques bipolaires

- **La psychose maniaco-dépressive (PMD)**
- **Les psychoses cycloïdes**
 - La psychose anxiété-félicité
 - La psychose confusionnelle
 - La psychose motrice

Les schizophrénies non systématisées

- **La paraphrénie affective**
- **La cataphasie**
- **La catatonie périodique**

Les schizophrénies systématisées

- **Les catatonies simples**
 - La catatonie parakinétique
 - La catatonie maniérée
 - La catatonie proskinetique
 - La catatonie négativiste
 - La catatonie à réponses précipitées
 - La catatonie inertielle
- **Les hébéphrénies simples**
 - L'hébéphrénie naïve
 - L'hébéphrénie bizarre
 - L'hébéphrénie superficielle
 - L'hébéphrénie autistique
- **Les paraphrénies simples**
 - La paraphrénie phonémique
 - La paraphrénie hypochondriaque
 - La paraphrénie incohérente
 - La paraphrénie fantastique
 - La paraphrénie confabulatoire
 - La paraphrénie expansive

Annexe 2 : Traduction en français des cas de catatonie périodique de Karl Leonhard

Les présentations suivantes sont celles de plusieurs patients de Francfort qui présentaient dans leurs familles d'autres cas de psychoses endogènes. Les tableaux cliniques sont ceux observés avant que les traitements neuroleptiques n'aient été disponibles.

Cas 56 : Lina Wei, née en 1892, développa brutalement une excitation en 1921. Elle hurlait, criait, enrageait, proférait des insultes, menaçait de se défenestrer et chantait des chants religieux. Elle fut admise à l'Hôpital de Francfort qu'elle arpentait dans tous les sens, où elle chantait des syllabes incompréhensibles, secouait la tête à une certaine cadence, se tirait les cheveux, frappait de ses mains, empoignait tous les objets alentours, retournait sa literie, perçait des trous dans le matelas et se couchait dans des positions bizarres. Dans la baignoire, elle gesticulait avec ses bras et ses jambes et proférait des insultes de manière stéréotypée sans donner aucune réponse. A l'opposé de cette excitation, elle devenait akinétique, gisait très rigide, sans émettre un son, tout en adoptant des positions étranges avec la tête de côté et jetée en arrière et les jambes écartées, pendant que ses doigts et ses mains réalisaient des mouvements enjoués. A l'excitation, faisaient toujours suite des postures sculpturales, au cours desquelles la patiente pouvait grimacer. Par moments, alors qu'elle présentait un comportement akinétique, elle pouvait se mettre à répéter sans cesse la même phrase pendant des heures. Au bout de trois mois elle fut transférée à l'Institution E. Là-bas elle présentait des accès violents impulsifs et on y décrivit « l'impression d'une excitation maniaque, mais cependant avec une confusion ». Elle devint ensuite plus calme, en paraissant apathique/émoussée, et put sortir. Au domicile elle était souvent d'humeur changeante ainsi que paranoïaque à l'égard de son mari. En 1928, sa méfiance devint si importante qu'elle dû être réadmise à l'hôpital. Là-bas, elle prétendait que son mari eût deux enfants illégitimes, qu'il fût secrètement marié à une autre femme avec laquelle il eût volé en avion; il eût senti le vin et les cigares et eût eu des lésions de variole sur le

visage. Elle pensait que les gens parlaient d'elle et que les employés de bureau de son mari avaient réalisé de drôles de mouvements de danse. Pendant l'examen elle se coucha subitement en restant raide et sans réaction. Elle alternait entre une perplexité anxieuse, une akinésie rigide et une loquacité excitée. Ses remarques continuaient à être perplexes et souvent plutôt incompréhensibles : « Tout est vert avec le poison, vert de gris » ; « arrive maintenant la césarienne » ; « ils ont sucé tout mon sang » ; « voilà qu'arrive la Reine Louise » ; « tout brûle ici ». Au bout de deux mois elle fut transférée à l'Institution E. où elle fut mutique, négativiste et restait assise, la tête penchée et raide. Sa posture était rigide, elle réalisait des mouvements et des grimaces étranges. Elle sortit contre avis médical. Durant les années qui suivirent à domicile elle se montrait souvent ergoteuse et jalouse. En 1940, elle devint à nouveau excitée et fut réadmise à l'hôpital. Elle pestait sur un ton de psalmodie et exprimait des idées de référence. Elle développa une fièvre élevée qu'on attribua à une angine. En même temps elle était inapprochable, elle était allongée dans son lit, toute raide, tout en se frottant de façon itérative le ventre et en secouant sa tête d'avant en arrière. Elle mourut d'un collapsus cardiovasculaire. L'autopsie révéla un hématome sous-dural qui était probablement apparu lors d'une période d'agitation à domicile.

La **sœur** de la patiente, Johanna Uff, née en 1878, commença à entendre des voix en 1926. Les voix répétaient sans cesse qu'elle avait eu des relations avec des chiens et son fils et qu'elle serait exécutée. Elle fut admise à l'Hôpital de Francfort, où elle se plaignait de toutes ces voix. Elle restait assise avec les mains repliées et la bouche ouverte, immobile, et ne donnait que des réponses hésitantes. A d'autres moments elle présentait une agitation anxieuse, pleurant et tremblant. Elle se plaignait de façon répétée de ses voix. Au bout de cinq semaines, elle fut transférée à l'Institution E. où elle se lamentait à voix basse. Après s'être calmée quelque peu, elle put sortir. A domicile elle négligeait son ménage, laissait tout traîner, salissait et perdait tout. On rapporta qu'elle était « émoussée/apathique (*stumpf*), désintéressée de tout et flegmatique ». De temps à autres, elle faisait des choses très étranges ; elle brûlait des objets ou décousait les décorations du mobilier. Elle continuait d'entendre fréquemment des voix. Elle mourut d'une chute fatale d'une fenêtre en 1936.

Ces deux sœurs attestent de la polymorphie de la catatonie périodique. La première a présenté pendant un moment, lors de sa deuxième hospitalisation, un syndrome de référence avec des idées étranges. C'est surtout la combinaison de symptômes

akinétiques et hyperkinétiques qui caractérise la patiente comme un cas de catatonie périodique. Par exemple, malgré le fait qu'elle restait allongée et raide, elle adoptait des postures et des grimaces bizarres et répétait enfin les mêmes phrases pendant les périodes d'akinésie. Il est facile de différencier [la catatonie périodique] de la psychose motrice sur la base des mouvements déformés hyperkinétiques et du manque d'expressions appropriées. L'akinésie de sa sœur indiquait la présence probable d'une catatonie périodique. Pendant un temps elle présentait les symptômes d'une psychose d'anxiété-félicité mais avec de nombreuses hallucinations, ce qui est rare. Finalement l'état déficitaire marqué par un émoussement était compatible avec le diagnostic de catatonie périodique.

La prochaine patiente que nous allons décrire ainsi que sa sœur illustrent la mixité des symptômes des deux pôles, surtout en raison de leur excitation impulsive.

Cas 57 : Pauline Ha, née en 1905, commença à agir bizarrement à l'âge de 14 – 15 ans ; elle oubliait des choses et soliloquait. En 1923 elle tomba à nouveau malade, restait debout et ne sortait plus. Puis, au contraire, elle devint extrêmement vive et loquace. Ensuite elle redevint à nouveau anormalement calme et fut à ce moment-là, en 1924, admise à l'Institution K. Là-bas elle était très réticente, parlait très lentement et restait debout. Plus tard elle montra une certaine amélioration et put sortir. Lors d'un nouvel examen en 1934 elle semblait presque stuporeuse et donnait des réponses hors de propos. En 1939 elle devint excitée, proférait des insultes à des étrangers qu'elle pensait être chez elle et expliquait qu'elle sentait une odeur de langes. Elle fut admise à l'Hôpital de Francfort. Initialement, elle y était irritée et négativiste ; puis akinétique et rigide avec des traits d'anxiété. Elle répétait souvent en chuchotant ce qui venait d'être dit. A d'autres moments elle vociférait quelque chose qu'elle répétait de façon stéréotypée comme « J'appartiens à ma mère » ou « Je ne suis pas stupide ». Huit semaines plus tard elle devint plus calme et put sortir. Au bout d'un an elle devint à nouveau agitée à domicile, commença tout à coup à proférer violemment des insultes la nuit et dut être réadmise à l'hôpital. Là elle était presque immobile mais continuait de hurler d'une voix perçante. Elle résistait, de façon négativiste, à quiconque tentait de l'influencer. Au bout de trois mois elle fut

ramenée à la maison. En 1944 elle importunait les gens dans la rue en insistant pour se promener avec eux et fut ainsi amenée à l'hôpital par un inconnu. Elle parlait avec vivacité, affirmant que des hommes l'avaient abordée. Elle accompagnait son discours de mouvements stéréotypés des mains. Au test psychique, elle donnait des réponses illogiques : (Ruisseau/étang ?) « Il y a une pâte à gâteau [pâte = Teig ; étang = Teich] et il y a un étang où nage le canard. » (Erreur/mensonge ?) « Là vous pouvez observer un document. » (?) « On n'a pas besoin de mentir, on peut dire la vérité. » (La faim est le meilleur cuisinier ?³²) « Si vous n'êtes encore jamais allé à l'étranger, vous allez devoir vous y habituer. » (Faites une phrase avec les mots chasseur – lapin – champ) « Le chasseur tire sur le lapin. » (Champ ?) « Je suis censée utiliser trois mots... » Elle ne poursuivit pas et regardait autour d'elle avec perplexité. Elle continua à être soit agitée – courant dans tous les sens dans sa chambre avec anxiété, poussant les portes, présentant une pression de parole confuse – soit immobile dans son lit en pouvant alors se lever brusquement, courir à travers l'unité et s'arrêter tout aussi soudainement tenant la position debout avec l'air perplexe. Parfois elle poussait un cri aigu. Elle développa une diarrhée, se détériora sur le plan physique et mourut en 1946. Aucune autopsie ne put être entreprise.

La personnalité de sa **sœur**, Elisabeth Ha, née en 1910, changea en 1931. Elle devint alors rêveuse, pensait avoir une pathologie pulmonaire, croyait voir du poison dans sa nourriture, affirmait que les gens la saluaient bizarrement dans la rue et que les journaux parlaient d'elle. Elle fut admise à l'Hôpital de Francfort en 1932 où elle continua de croire que tout était étrange. Elle pensait qu'on lui avait fait prendre quelque chose et que les gens parlaient d'elle. Elle était très perplexe : « J'ai essayé de trouver un lien. » Elle avait l'impression que le prêtre était son père et qu'il voulait la faire « sienne ». Les personnes dans le bureau allaient et venaient de manière bizarre selon elle, et tout se référait à elle. Les infirmières tentaient « de lui nuire d'une manière ou d'une autre ». Le médecin était peut-être déguisé. Elle pensait elle-même se trouver au centre de tout le monde. Ses affects étaient labiles et elle demandait sa sortie définitive de manière stéréotypée. Après quatre semaines elle rentra chez elle. Elle y resta assise, indifférente et inactive. A nouveau elle commença à tout ramener à elle et en 1933 elle fut réadmise à l'hôpital. Elle regardait autour d'elle avec étonnement, tout lui semblait étrange, son visage avait même changé, à un moment il était marron, à un autre blanc, ou

³² Traduction du proverbe allemand *Hunger is der beste Koch*

elle avait l'impression qu'il s'était élargi. Elle trouvait une signification à tout. Elle était molle et inhibée, mais parfois se mettait à courir sans but à travers l'unité. Elle devint plus perplexe, tout semblait complètement différent, le médecin avait changé, il avait des yeux différents. Elle commença aussi à entendre des voix. Deux semaines après l'admission elle fut transférée à l'Institution W. Elle y restait la plupart du temps assise sans bouger, avec un faciès semblable à un masque. Soudain elle bondissait et hurlait : « Je ne veux pas du tout lui faire de mal. » Pendant l'examen elle répondait à côté. (Avarice/ esprit économe ?) « Je peux simplement vous dire que l'avarice est plus courte qu'un esprit économe, je veux dire le mot avarice. » En 1934 elle devint excitée, sautillait dans l'unité, frappait d'autres patients et tenait un discours incohérent. L'année suivante elle restait en général allongée dans son lit sans bouger mais redevenait de temps à autre excitée et impulsive et buvait alors l'eau de la baignoire et de la cuvette des WC. Elle développa des escarres, une diarrhée et des vomissements et mourut à la fin de l'année 1935.

La première patiente était akinétique et négativiste la plupart du temps. Par-dessus tout, elle et sa sœur présentaient une excitation impulsive émanant d'un comportement par ailleurs calme. La patiente était décrite comme étant restée allongée dans son lit sans bouger pour ensuite bondir soudainement et courir à travers l'unité, puis s'arrêtait à nouveau sans bouger. Sa sœur restait assise, immobile, avec un faciès de marbre, puis sautillait soudainement et hurlait. De plus, étaient notables les troubles de la pensée (*Denkstörung*) de la première des deux sœurs. Il n'est pas possible de déterminer précisément jusqu'à quel point son discours était impulsif, sans réflexion, et dans quelle mesure un trait cataphasique était présent. Le syndrome de référence et de signification était frappant chez sa sœur. Cela confirme le fait que l'inhibition de la catatonie périodique ne peut être apparentée à celle retrouvée dans la psychose confusionnelle inhibée. A l'encontre de ce diagnostic allait déjà le fait que malgré la caractère modéré de l'inhibition, le contenu des idées était très varié.

Le patient suivant, avec ses nombreux apparentés atteints, en plus de certaines présentations plus exceptionnelles, montre une fois encore le syndrome constitutif (*Kernsyndrom*) de la catatonie périodique, avec la mixité de manifestations akinétiques et hyperkinétiques. L'histoire familiale chargée est typique d'une catatonie périodique.

Cas 58 : Wilhelm Mün, né en 1898, tomba malade en 1915 et présentait à l'examen réalisé à l'Hôpital de Francfort la particularité de s'étirer le corps de manière bizarre. Il fut transféré à l'Institution H. où il fut agité pendant plusieurs mois avant de devenir stuporeux. En 1917 son état s'améliora et il put sortir. En 1920, il retourna à l'hôpital en raison d'une akinésie. Il fut à nouveau transféré à l'Institution H. ; il y présentait un état d'inhibition bien qu'il proférât de façon intermittente des insultes à voix haute. En 1921 son état n'évolua pas. En 1922 le rapport institutionnel le décrivait comme aimable. En 1923 il était à nouveau stuporeux mais adoptait des positions étranges, grimaçait et était incurie. Il sortait soudainement de sa stupeur mais y retombait peu de temps après. En 1924 il présentait une élation de l'humeur et était querelleur. En 1926 il était inhibé et rigide, grimaçait et soliloquait à voix basse. Des fluctuations similaires se poursuivirent au cours des années suivantes. Il se montrait parfois inhibé, en présentant des grimaces et des mouvements stéréotypés, et était neutre à d'autres moments. En 1932 il commença à présenter en plus des excitations accompagnées d'un discours confus avec une pression de parole (*Rededrang*), ainsi que des hallucinations sévères. Dans ses meilleurs moments il restait émoussé/apathique. Quand Schwab et moi-même l'avons réexaminé en 1937 il était akinétique et restait assis et plié en deux sans expression faciale. Il présentait une flexibilité cireuse et un maintien transitoire des positions (*Haltungsverharren*)³³. En dépit de cet état akinétique, son discours était compulsif et caractérisé par un haut degré d'uniformité : « Oh mais, oui, oui, joli jardin, oui, oui, très beau jardin, oui, oui, ah oui, oui, oui, je l'a compris tout de suite, oui imposé, comme l'est le médecin, ah, oui, oui, oui, oui, ah, il y a des noms, oui, Mün, Willi, oui, oui, correct, ce sera écrit, sera oui ou Willi, oui, gentil monsieur, oui, aimable, tout sera enlevé, oui, oui,

³³ *Haltungsverharren*. Ndt : Il s'agit bien d'un maintien transitoire des positions, notamment imposées par l'examineur, quelques secondes avant de revenir lentement à la position initiale. Il est en cela différent de la catalepsie dans laquelle la posture est vraiment maintenue.

oui, aussi oui, Willi, prénom, oui Willi Mün, oui, oui, oui, oui, Willi oui, Willi oui, oui, oui, Willi oui. Willi, on parle si bien, oui, oui, quand on voit la vie ainsi, oui, oui. »

Son **frère**, Adolf Mün, né en 1901, affirmait en 1919 que les gens le regardaient de manière étrange et exprimait l'idée d'avoir péché. Il fut admis à l'Hôpital de Francfort où il restait debout en gémissant. Au bout de quatre mois son état s'améliora et il put sortir, malgré la persistance a minima d'une excitation. Il rechuta en 1928, il était agité et entendait des voix. Il fut réadmis à l'hôpital avec un discours incohérent avec une pression de parole, des associations sonores et de nombreuses erreurs de langage. Puis il devint stuporeux pendant une période durant laquelle il présentait aussi un maintien transitoire des positions¹⁶. Transféré à l'Institution H. en 1928, il avait un air niais, était bavard et d'humeur gaie. En 1929 il était très émoussé/apathique avec un air bête, maculé d'excréments, souvent légèrement excité et confus. En 1930 et 1931 il était émoussé/apathique et incurique. En 1932 il retirait les lits aux autres patients. En 1933 il était bruyant, agressif et déchirait tous ses vêtements. En 1934 il se comportait de manière similaire et en 1935 on le décrivit comme très excité et « totalement confus ». Cette année-là, il mourut d'une insuffisance cardiaque et d'épuisement.

Sa **sœur**, Anna Mün, née en 1899, tomba malade en 1918 et fut admise à l'Hôpital de Francfort. Là-bas elle était excitée et confuse, elle dansait, riait et pleurait. Au bout de cinq mois elle put sortir mais à domicile son comportement était « imprévisible » et elle eut un enfant illégitime. Elle fut admise à l'Institution K. en 1920 où elle fut décrite comme sottée, incontrôlée et apathique. Elle fut transférée à l'Institution H. Les rapports émis en 1921 la décrivent comme étant mutique, incurique, se maculant le visage d'excréments et déchirant ses vêtements. En 1922 elle se cachait sous la couverture, puis soudain bondissait hors du lit en bousculant les personnes qui se trouvaient sur son passage. Elle présentait des mouvements stéréotypés comme le fait de mettre sa main gauche devant la bouche. En 1923 elle était toujours décrite comme destructrice et incurique ; elle mourut d'une insuffisance cardiaque.

Sa cousine, une **fillette de son demi-frère (par la mère)**, née en 1891, avait été enfermée dans l'Institution B. dès 1915. Au début elle semblait extatique sur le plan religieux et parlait très lentement. Plus tard elle devint anxieuse et entendait la voix du diable. En 1916 elle était akinétique, mais présentait une excitation impulsive. Durant les années qui suivirent elle fluctua entre des états

essentiellement akinétiques et des périodes d'excitation confuse. A partir de 1928 elle était en général négativiste, autistique sous une couverture, incurique et impulsivement excitée.

Un de ses neveux, un **fils de sa sœur**, née en 1915, devint méfiant et fut admis à l'Hôpital de Francfort. Il était taciturne, revêche, lent et apathique. Au contraire, auparavant, il était connu pour être excessivement en demande. Il put sortir. Les symptômes dépressifs diminuèrent et lorsqu'il fut réexaminé trois ans plus tard son dynamisme avait régressé et ses affects étaient émoussés.

Le sujet 58 présente tous les symptômes de catatonie périodique, ce que l'on peut habituellement difficilement espérer. Durant l'évolution périodique de son trouble il était de manière générale à la fois akinétique et hyperkinétique. L'uniformité du discours est particulièrement intéressante chez ce sujet. De manière stéréotypée et répétitive, il alignait de façon absurde des mots les uns derrière les autres. En grande partie, il s'agissait de mots utilisés uniquement pour remplir, pour lesquels l'on reconnaissait que ce n'était pas le contenu qui était mis à disposition. En dépit de l'akinésie il existait visiblement une impulsivité verbale. Le sujet et son frère présentaient partiellement le genre d'excitation retrouvée dans la psychose confusionnelle. Leur sœur présentait des états particulièrement sévères avec un négativisme, des phases d'excitation agressive, un esprit destructeur et une incurie avancée. Tous les trois, ainsi que leur cousine, évoluèrent vers un état d'apathie marquée. En revanche, leur neveu ne développa qu'un état résiduel modéré, avec une apathie légère qui était en fait déjà présente après le premier épisode.

Bibliographie

1. APA. DSM 5 : Diagnostic and Statistical Manual for mental disorders. 2013.
2. OMS. CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10ème révision. 1994.
3. Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, Benes FM. Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2014;71(12):1323-31.
4. Benes FM, Vincent SL, Todtenkopf M. The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2001;50(6):395-406.
5. Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry*. 15 juill 1998;44(2):88-97.
6. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. sept 2013;45(9):984-94.
7. Ivleva EI, Bidesi AS, Keshavan MS, Pearlson GD, Meda SA, Dodig D, et al. Gray matter volume as an intermediate phenotype for psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am J Psychiatry*. nov 2013;170(11):1285-96.
8. Kupfer DJ, First MB, Regier DA. A research agenda for DSM-V. 2002.
9. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. 8. Auflage. 8. Auflage. Thieme; 2003.
10. Leonhard K. Diagnostics différentiels des psychoses endogènes, des troubles de la personnalité et des névroses. BoD; 2014.
11. Foucher JR. 35 psychoses : la classification des psychoses endogènes de Karl Leonhard : Synopsis et revue des travaux. BoD; 2009.
12. Bonhoeffer KL. Die akuten Geisteskrankheiten der Gewohnheitstrinker. 1901.
13. Franzek E, Ungvari GS, Rùther E, Beckmann H. Progress in differentiated psychopathology. Würzburg: International Wernicke-Kleist-Leonhard Society; 2000.
14. Neele E. Die phasischen Psychosen nach ihrem Erscheinungs- und Erbbild. Habilitation dissertation, Goethe University Frankfurt; 1949.
15. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. déc 2001;67(1-3):3-19.
16. Wernicke C. Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen. Thieme; 1906.
17. Petho B, Tolna J, Tusnàdy G, Farkas M, Vizkeleti G, Vargha A, et al. The predictive validity of the Leonhardean classification of endogenous psychoses: a 21-33-year follow-up of a prospective study (« BUDAPEST 2000 »). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. sept 2008;258(6):324-34.

18. Astrup C. The Chronic Schizophrenias. Univ.-Forl.; 1979. 148 p.
19. von Trostorff S, Leonhard K. Catamnesis of endogenous psychoses according to the differential diagnostic method of Karl Leonhard. *Psychopathology*. 1990;23(4-6):259-62.
20. Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Carlson G, Craig T, Galambos N, et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. juin 2000;57(6):593-600.
21. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Heslin M, Stahl D, Brittenden Z, et al. Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. *Schizophr Bull*. nov 2016;42(6):1395-406.
22. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Basurte-Villamor I, Fernandez del Moral AL, Jimenez-Arriero MA, Gonzalez de Rivera JL, et al. Diagnostic stability of psychiatric disorders in clinical practice. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 2007;190:210-6.
23. Chen YR, Swann AC, Johnson BA. Stability of diagnosis in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*. janv 1998;186(1):17-23.
24. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Basurte-Villamor I, López-Castromán J, Fernandez del Moral AL, Jimenez-Arriero MA, et al. Diagnostic stability and evolution of bipolar disorder in clinical practice: a prospective cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. juin 2007;115(6):473-80.
25. Shrivastava A, Rao S. Schizoaffective disorder: consistency of diagnosis. *Indian J Psychiatry*. oct 1999;41(4):329-32.
26. Ruggero CJ, Carlson GA, Kotov R, Bromet EJ. 10-Year Diagnostic Consistency of Bipolar Disorder in a First-Admission Sample. *Bipolar Disord*. févr 2010;12(1):21-31.
27. Marneros A. Schizoaffective disorder: clinical aspects, differential diagnosis, and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. juill 2003;5(3):202-5.
28. Peralta V, Cuesta MJ, Zandio M. Cycloid psychosis: an examination of the validity of the concept. *Curr Psychiatry Rep*. juin 2007;9(3):184-92.
29. Perris C. Morbidity suppressive effect of lithium carbonate in cycloid psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. mars 1978;35(3):438-431.
30. Ungvari GS, Caroff SN, Gerevich J. The catatonia conundrum: evidence of psychomotor phenomena as a symptom dimension in psychotic disorders. *Schizophr Bull*. mars 2010;36(2):231-8.
31. Jabs BE, Pfuhlmann B, Bartsch AJ, Cetkovich-Bakmas MG, Stöber G. Cycloid psychoses -- from clinical concepts to biological foundations. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. mai 2002;109(5-6):907-19.
32. Pfuhlmann B, Stöber G. The different conceptions of catatonia: historical overview and critical discussion. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251 Suppl 1:14-7.
33. Beckmann H, Neumärker KJ. Endogenous Psychoses: Leonhard's impact on modern psychiatry. 1995.

34. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J.* 12 janv 1980;280(6207):66-8.
35. Stöber G, Franzek E, Lesch KP, Beckmann H. Periodic catatonia: a schizophrenic subtype with major gene effect and anticipation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;245(3):135-41.
36. Mainberger O. Validation du Test Psychique Expérimental Opérationnalis  pour le diagnostic de cataphasie. Thèse de médecine n 212, Strasbourg; 2015.
37. Neumärker KJ. Leonhard and the classification of psychomotor psychoses in childhood and adolescence. *Psychopathology.* 1990;23(4-6):243-52.
38. St ber G. Genetic predisposition and environmental causes in periodic and systematic catatonia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251 Suppl 1:121-24.
39. Beckmann H, Franzek E, St ber G. Genetic heterogeneity in catatonic schizophrenia: a family study. *Am J Med Genet.* 31 mai 1996;67(3):289-300.
40. Franzek E, Beckmann H. [Genetic heterogeneity of schizophrenia. Results of a systematic twin study]. *Nervenarzt.* juill 1996;67(7):583-94.
41. Franzek E, Beckmann H. Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study. *Am J Psychiatry.* janv 1998;155(1):76-83.
42. Franzek E, Beckmann H. Season-of-birth effect reveals the existence of etiologically different groups of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 15 ao t 1992;32(4):375-8.
43. St ber G, Kocher I, Franzek E, Beckmann H. First-trimester maternal gestational infection and cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* nov 1997;96(5):319-24.
44. St ber G. The role of maternal infectious diseases during pregnancy in the etiology of schizophrenia in offspring. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists.* 1992;7, 147-52.
45. Franzek E, St ber G. Maternal infectious diseases during pregnancy and obstetric complications in the etiology of distinct subtypes of schizophrenia: further evidence from maternal hospital records. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 1995;10(7):326-30.
46. Lesch KP, St ber G, Balling U, Franzek E, Li SH, Ross CA, et al. Triplet repeats in clinical subtypes of schizophrenia: variation at the DRPLA (B 37 CAG repeat) locus is not associated with periodic catatonia. *J Neural Transm Gen Sect.* 1994;98(2):153-7.
47. St ber G, Saar K, R schendorf F, Meyer J, Nürnberg G, Jatzke S, et al. Splitting schizophrenia: periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet.* nov 2000;67(5):1201-7.
48. St ber G, Seelow D, R schendorf F, Ekici A, Beckmann H, Reis A. Periodic catatonia: confirmation of linkage to chromosome 15 and further evidence for genetic heterogeneity. *Hum Genet.* oct 2002;111(4-5):323-30.
49. St ber G, Meyer J, Nanda I, Wienker TF, Saar K, Knapp M, et al. Linkage and family-based association study of schizophrenia and the synapsin III locus that maps to chromosome 22q13. *Am J Med Genet.* 12 juin 2000;96(3):392-7.

50. Meyer J, Huberth A, Ortega G, Syagailo YV, Jatzke S, Mössner R, et al. A missense mutation in a novel gene encoding a putative cation channel is associated with catatonic schizophrenia in a large pedigree. *Mol Psychiatry*. mai 2001;6(3):302-6.
51. Devaney JM, Donarum EA, Brown KM, Meyer J, Stöber G, Lesch KP, et al. No missense mutation of WKL1 in a subgroup of probands with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):419-23.
52. Selch S, Strobel A, Haderlein J, Meyer J, Jacob CP, Schmitt A, et al. MLC1 polymorphisms are specifically associated with periodic catatonia, a subgroup of chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15 mai 2007;61(10):1211-4.
53. van der Knaap MS, Boor I, Estévez R. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: chronic white matter oedema due to a defect in brain ion and water homeostasis. *Lancet Neurol*. nov 2012;11(11):973-85.
54. Stöber G, Kohlmann B, Iekiera M, Rubie C, Gawlik M, Möller-Ehrlich K, et al. Systematic mutation analysis of KIAA0767 and KIAA1646 in chromosome 22q-linked periodic catatonia. *BMC Psychiatry*. 2005;5:36.
55. Gawlik M, Wagner M, Pfuhlmann B, Stöber G. The role of Pannexin gene variants in schizophrenia: systematic analysis of phenotypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. août 2016;266(5):433-7.
56. Meyer J, Ortega G, Schraut K, Nürnberg G, Rüschenhoff F, Saar K, et al. Exclusion of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit gene as a candidate for catatonic schizophrenia in a large family supporting the chromosome 15q13-22 locus. *Mol Psychiatry*. 2002;7(2):220-3.
57. Meyer J, Mai M, Ortega G, Mössner R, Lesch K-P. Mutational analysis of the connexin 36 gene (CX36) and exclusion of the coding sequence as a candidate region for catatonic schizophrenia in a large pedigree. *Schizophr Res*. 1 nov 2002;58(1):87-91.
58. Küry S, Rubie C, Moisan JP, Stöber G. Mutation analysis of the zinc transporter gene SLC30A4 reveals no association with periodic catatonia on chromosome 15q15. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. nov 2003;110(11):1329-32.
59. McKeane DP, Meyer J, Dobrin SE, Melmed KM, Ekawardhani S, Tracy NA, et al. No causative DLL4 mutations in periodic catatonia patients from 15q15 linked families. *Schizophr Res*. 1 juin 2005;75(1):1-3.
60. Fish F, Astrup C. The classification of chronic schizophrenia. A follow-up study. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. mai 1964;18(1):17-23.
61. Guzman CS, Myung VHM, Wang YP. Treatment of periodic catatonia with atypical antipsychotic, olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci*. août 2008;62(4):482.
62. Duggal HS, Gandotra G. Risperidone treatment of periodic catatonia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. mars 2005;50(4):241-2.
63. Dursun SM, Hallak JEC, Haddad P, Leahy A, Byrne A, Strickland PL, et al. Clozapine monotherapy for catatonic schizophrenia: should clozapine be the treatment of choice, with catatonia rather than psychosis as the main therapeutic index? *J Psychopharmacol Oxf Engl*. juill 2005;19(4):432-3.

64. Hung Y-Y, Yang P-S, Huang T-L. Clozapine in schizophrenia patients with recurrent catatonia: report of two cases. *Psychiatry Clin Neurosci.* avr 2006;60(2):256-8.
65. Tabbane K, Halayem S, Joobar R. Clozapine for the management of persistent catatonia. *J Psychiatry Neurosci JPN.* nov 2016;41(6):E81-2.
66. Ban TA. Clinical pharmacology and Leonhard's classification of endogenous psychoses. *Psychopathology.* 1990;23(4-6):331-8.
67. Fichter Anglaret A. Evolution vers un syndrome démentiel dans les suites d'une trouble bipolaire. Thèse de médecine, Strasbourg; 2010.
68. Sovner RD, McHugh PR. Lithium in the treatment of periodic catatonia: a case report. *J Nerv Ment Dis.* mars 1974;158(3):214-21.
69. Gjessing LR. Lithium citrate loading of a patient with periodic catatonia. *Acta Psychiatr Scand.* 1967;43(4):372-5.
70. Wald D, Lerner J. Lithium in the treatment of periodic catatonia: a case report. *Am J Psychiatry.* juin 1978;135(6):751-2.
71. Padhy SK, Subodh B, Bharadwaj R, Arun Kumar K, Kumar S, Srivastava M. Recurrent catatonia treated with lithium and carbamazepine: a series of 2 cases. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13(1).
72. Petursson H. Lithium treatment of a patient with periodic catatonia. *Acta Psychiatr Scand.* oct 1976;54(4):248-53.
73. Ungvari GS, Chiu HF, Chow LY, Lau BS, Tang WK. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology (Berl).* mars 1999;142(4):393-8.
74. Beckmann H, Fritze J, Franzek E. The influence of neuroleptics on specific syndromes and symptoms in schizophrenics with unfavourable long-term course. A 5-year follow-up study of 50 chronic schizophrenics. *Neuropsychobiology.* 1992;26(1-2):50-8.
75. Thirthalli J, Phutane VH, Muralidharan K, Kumar CN, Munishwar B, Baspure P, et al. Does catatonic schizophrenia improve faster with electroconvulsive therapy than other subtypes of schizophrenia? *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 2009;10(4 Pt 3):772-7.
76. Stikov N, Perry LM, Mezer A, Rykhlevskaia E, Wandell BA, Pauly JM, et al. Bound pool fractions complement diffusion measures to describe white matter micro and macrostructure. *NeuroImage.* 15 janv 2011;54(2):1112-21.
77. Fralix TA, Ceckler TL, Wolff SD, Simon SA, Balaban RS. Lipid bilayer and water proton magnetization transfer: effect of cholesterol. *Magn Reson Med.* mars 1991;18(1):214-23.
78. Kucharczyk W, Macdonald PM, Stanisiz GJ, Henkelman RM. Relaxivity and magnetization transfer of white matter lipids at MR imaging: importance of cerebroside and pH. *Radiology.* août 1994;192(2):521-9.

79. Liu C, Wei H, Gong N-J, Cronin M, Dibb R, Decker K. Quantitative Susceptibility Mapping: Contrast Mechanisms and Clinical Applications. *Tomogr J Imaging Res.* sept 2015;1(1):3-17.
80. Deistung A, Schäfer A, Schweser F, Biedermann U, Turner R, Reichenbach JR. Toward in vivo histology: a comparison of quantitative susceptibility mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R2*-imaging at ultra-high magnetic field strength. *NeuroImage.* 15 janv 2013;65:299-314.
81. Deoni SCL. Quantitative relaxometry of the brain. *Top Magn Reson Imaging TMRI.* avr 2010;21(2):101-13.
82. Li T-Q, Yao B, van Gelderen P, Merkle H, Dodd S, Talagala L, et al. Characterization of T(2)* heterogeneity in human brain white matter. *Magn Reson Med.* déc 2009;62(6):1652-7.
83. Cohen-Adad J. What can we learn from T2* maps of the cortex? *NeuroImage.* juin 2014;93 Pt 2:189-200.
84. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* mars 1971;9(1):97-113.
85. Mackinnon A, Mulligan R. [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *L'Encephale.* févr 2005;31(1 Pt 1):31-43.
86. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull.* nov 2015;41(6):1397-402.
87. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
88. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl.* déc 1993;(22):39-44.
89. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* févr 1996;93(2):129-36.
90. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1976;33(6):766-71.
91. Porter DA, Heidemann RM. High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. *Magn Reson Med.* août 2009;62(2):468-75.
92. Bernstein M, King K, Zhou X. Common image reconstruction techniques - Phase difference reconstruction. In: *Handbook of MRI pulse sequences.* Elsevier Academic Press. Burlington, MA, USA; 2004. p. 491-571.
93. Bieri O, Scheffler K, Welsch GH, Trattnig S, Mamisch TC, Ganter C. Quantitative mapping of T2 using partial spoiling. *Magn Reson Med.* août 2011;66(2):410-8.

94. de Sousa PL, Vignaud A, Caldas de Almeida Araújo E, Carlier PG. Factors controlling T2 mapping from partially spoiled SSFP sequence: optimization for skeletal muscle characterization. *Magn Reson Med.* mai 2012;67(5):1379-90.
95. Deoni SCL, Rutt BK, Peters TM. Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. *Magn Reson Med.* mars 2003;49(3):515-26.
96. Cheng H-LM, Wright GA. Rapid high-resolution T(1) mapping by variable flip angles: accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magn Reson Med.* mars 2006;55(3):566-74.
97. Yarnykh VL. Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: a method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field. *Magn Reson Med.* janv 2007;57(1):192-200.
98. Yarnykh VL. Fast macromolecular proton fraction mapping from a single off-resonance magnetization transfer measurement. *Magn Reson Med.* juill 2012;68(1):166-78.
99. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* juill 2007;4(3):316-29.
100. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke.* juin 2001;32(6):1318-22.
101. Samsonov A, Alexander AL, Mossahebi P, Wu Y-C, Duncan ID, Field AS. Quantitative MR imaging of two-pool magnetization transfer model parameters in myelin mutant shaking pup. *NeuroImage.* sept 2012;62(3):1390-8.
102. Stüber C, Morawski M, Schäfer A, Labadie C, Wähnert M, Leuze C, et al. Myelin and iron concentration in the human brain: a quantitative study of MRI contrast. *NeuroImage.* juin 2014;93 Pt 1:95-106.
103. Lutti A, Dick F, Sereno MI, Weiskopf N. Using high-resolution quantitative mapping of R1 as an index of cortical myelination. *NeuroImage.* juin 2014;93 Pt 2:176-88.
104. Langkammer C, Liu T, Khalil M, Enzinger C, Jehna M, Fuchs S, et al. Quantitative susceptibility mapping in multiple sclerosis. *Radiology.* mai 2013;267(2):551-9.
105. Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. mars 2011;118(3):301-14.
106. Stüber C, Pitt D, Wang Y. Iron in Multiple Sclerosis and Its Noninvasive Imaging with Quantitative Susceptibility Mapping. *Int J Mol Sci.* 14 janv 2016;17(1).
107. Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry.* nov 1991;48(11):996-1001.
108. Cotter D, Landau S, Beasley C, Stevenson R, Chana G, MacMillan L, et al. The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1 mars 2002;51(5):377-86.

109. Morecraft RJ, Louie JL, Herrick JL, Stilwell-Morecraft KS. Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate: a new interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. *Brain J Neurol.* janv 2001;124(Pt 1):176-208.
110. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain J Neurol.* févr 1995;118 (Pt 1):279-306.
111. Chanson J-B, Diaconu M, Honnorat J, Martin T, De Seze J, Namer I-J, et al. PET follow-up in a case of anti-NMDAR encephalitis: arguments for cingulate limbic encephalitis. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* mars 2012;14(1):90-3.
112. Whitty CW. Effects of anterior cingectomy in man. *Proc R Soc Med.* juin 1955;48(6):463-9.
113. Vogt BA. Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases. *J Chem Neuroanat.* juill 2016;74:28-46.
114. Williams ZM, Bush G, Rauch SL, Cosgrove GR, Eskandar EN. Human anterior cingulate neurons and the integration of monetary reward with motor responses. *Nat Neurosci.* déc 2004;7(12):1370-5.
115. Modinos G, Costafreda SG, van Tol M-J, McGuire PK, Aleman A, Allen P. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* avr 2013;49(4):1046-55.
116. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry.* janv 2011;168(1):73-81.

RESUME :

La catatonie périodique est un phénotype de psychose décrit par Karl Leonhard caractérisé par une atteinte de la psychomotricité. Cette étude vise à mettre en évidence d'éventuels biomarqueurs de ce phénotype en IRM quantitative multiparamétrique. Les paramètres étudiés évaluent indépendamment la richesse en macromolécules et la quantité de fer ou la microstructure. 14 patients atteints de catatonie périodique et 26 sujets sains ont été inclus dans cette étude. Au cours d'une session d'IRM ont été étudiées : la susceptibilité magnétique (X_m), la relaxivité longitudinale (R1) et transversale (R2 et R2*), la fraction de protons liés à des macromolécules (MPF), la fraction d'anisotropie (FA) et le coefficient moyen de diffusion (ADC). Au niveau de la substance grise de l'aire motrice cingulaire antérieure, on retrouve une augmentation bilatérale ($p < 10^{-4}$) de la susceptibilité magnétique (X_m). Dans cette région, la valeur de X_m est corrélée avec la symptomatologie catatonique et schizophrénique ($p < 0.05$) sans être corrélée à la symptomatologie dépressive, au traitement antipsychotique ou à la durée d'évolution de la pathologie. Au niveau de la substance grise du sillon temporal supérieur gauche la valeur du MPF était diminuée chez les patients. Ceci s'accompagnait d'une diminution concomitante de R1, R2 et d'une augmentation d'ADC ($p < 0.05$). Il n'y avait aucune corrélation avec l'ensemble des facteurs : échelles symptomatiques, paramètres d'évolutivité de la maladie ou traitement. L'altération de l'aire motrice cingulaire antérieure, corrélée statistiquement avec les échelles symptomatiques est un bon candidat pour expliquer la physiopathologie de la catatonie périodique. Il existe en effet une bonne concordance entre les symptômes spécifiques de ce phénotype et les symptômes rapportés en cas d'atteinte de cette région. Les anomalies de la substance grise du sillon temporal supérieur gauche ne pourraient expliquer qu'une partie de la symptomatologie de nos patients.

Rubrique de classement : Psychiatrie

Mots-clés :

catatonie périodique, Wernicke-Kleist-Leonhard, IRM quantitative, IRM multiparamétrique

Président : Professeur Pierre VIDAILHET**Asseseurs :**

- Docteur Jack FOUCHER
- Docteur Paulo LOUREIRO DE SOUSA
- Professeur Fabrice BERNA
- Docteur Eric SALVAT

Adresse de l'auteur :

Mathilde ROSER 1 cour Fernand JAENGER 67200 STRASBOURG
