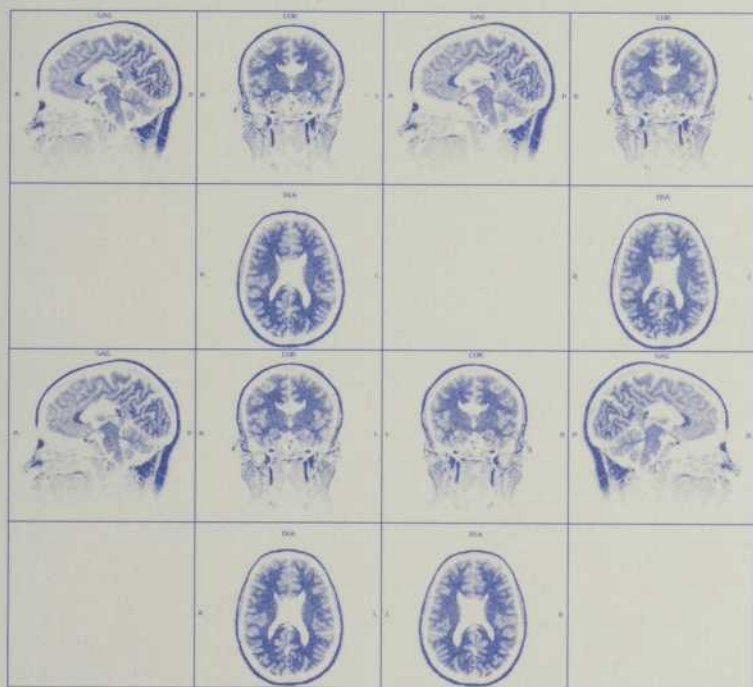


616.804754  
C7145n  
2009

113

## Neuro-imagerie et santé mentale



Publié sous la direction de  
David Luck et  
Emmanuel Stip



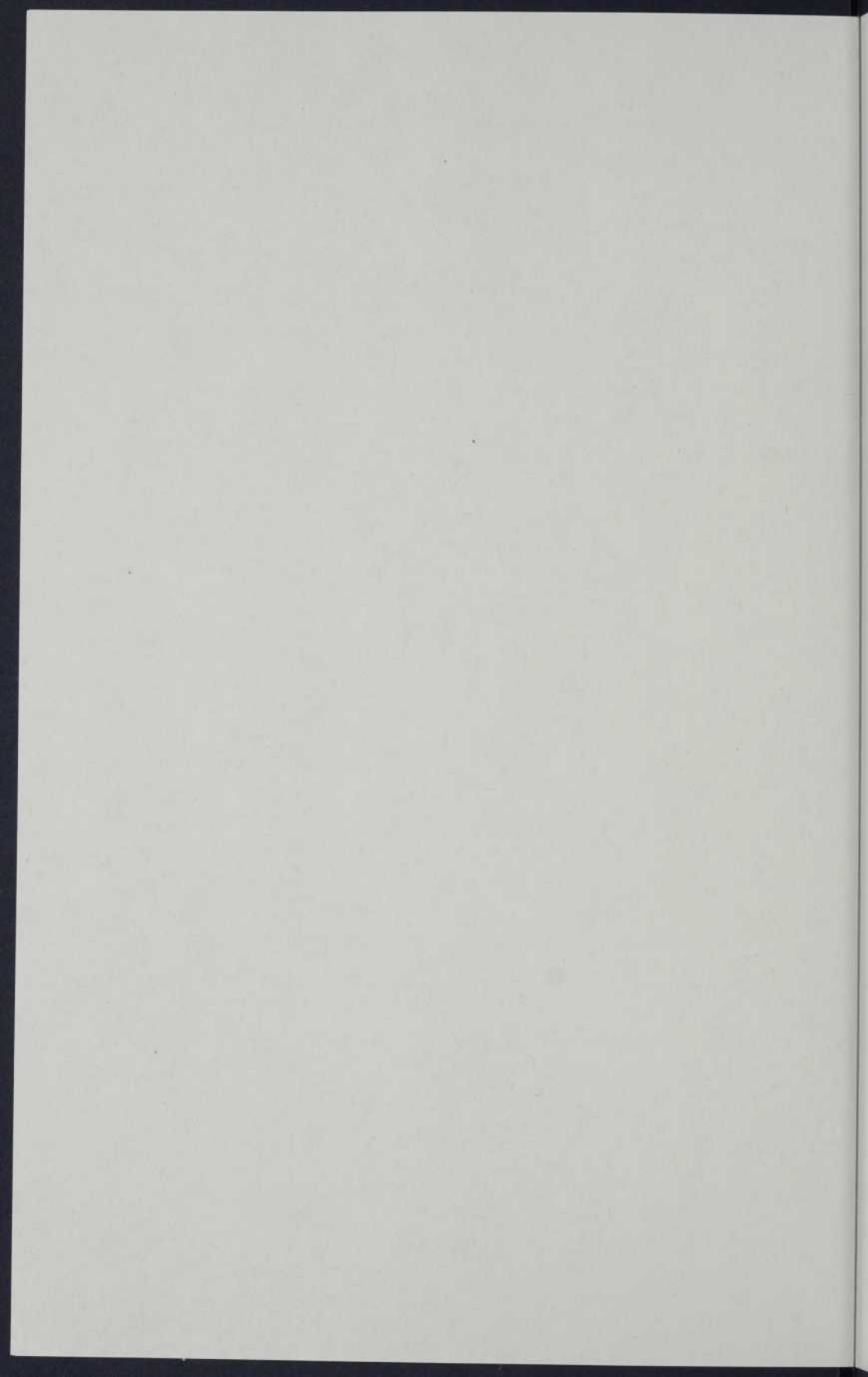
Bibliothèque  
et Archives  
nationales

Québec 



Cet ouvrage est imprimé sur du papier sans chlore,  
100% postconsommation.

**Neuro-imagerie  
et santé mentale**



# Neuro-imagerie et santé mentale

Sous la direction de  
David Luck et Emmanuel Stip

Actes du colloque *Neuro-imagerie et santé mentale*  
présenté dans le cadre du 77<sup>e</sup> Congrès de l'Acfas,  
à l'Université d'Ottawa, le 11 mai 2009

La collection des Cahiers scientifiques de l'Acfas est constituée d'actes de colloques présentés dans le cadre du congrès annuel de l'Association francophone pour le savoir – Acfas.

L'Acfas remercie le ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation pour son soutien financier à la collection.

Direction de la collection : Johanne Lebel  
Couverture : Dominique Pissard  
Pages intérieures : Jocelyne Thibault  
Révision : Pierrette Tostivint

Disponible en librairie  
Distribution : Socadis

© Acfas, 2012

Acfas  
425, rue de la Gauchetière Est  
Montréal (Québec)  
H2L 2M7  
acfas@acfas.ca  
www.acfas.ca

---

Catalogage avant publication de Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
et Bibliothèque et Archives Canada

Vedette principale au titre :

Neuro-imagerie et santé mentale  
(Cahiers scientifiques; 113)

Textes présentés lors d'un colloque tenu à l'Université d'Ottawa le 11 mai 2009, dans le cadre du 77<sup>e</sup> Congrès de l'Acfas.

Comprend des réf. bibliogr.

ISBN 978-2-89245-153-5

1. Cerveau - Imagerie - Congrès. 2. Imagerie médicale - Congrès. 3. Schizophrénie - Aspect physiologique - Congrès. 3. Psychoses - Aspect physiologique - Congrès. I. Luck, David, 1976- . II. Stip, Emmanuel. III. Congrès de l'Acfas (77<sup>e</sup> : 2009 : Université d'Ottawa). IV. Collection: Cahiers scientifiques (Montréal, Québec); 113.

---

RC386.6.D52N48 2012

616.8'04754

C2012-940512-4

---

## TABLE DES MATIÈRES

Liste des auteurs .....	1
Préface .....	5
Chapitre 1	
<b>Neuro-imagerie et schizophrénie</b>	
<i>Geneviève Létourneau</i> .....	7
Chapitre 2	
<b>Les anomalies de la substance grise et de la substance blanche dans la schizophrénie : une approche confirmatoire</b>	
<i>Stéphane Potoin, Adham Mancini-Marië, Cherine Fahim et Emmanuel Stip</i> .....	23
Chapitre 3	
<b>Utilisation de l'imagerie du tenseur de diffusion comme outil prédictif de l'issue clinique à court terme chez des patients présentant un premier épisode de psychose</b>	
<i>David Luck, Ridha Joober, Ashok K. Malla et Martin Lepage</i> .....	43
Chapitre 4	
<b>Neuro-imagerie du rôle fonctionnel du cervelet dans la schizophrénie : une revue de littérature</b>	
<i>Ovidiu Lungu, Samuel Laventure, Karen Debas, Sébastien Proulx et Marc Barakat</i> .....	57
Chapitre 5	
<b>Sexe, cerveau et schizophrénie</b>	
<i>Adrianna Mendrek et Julie Champagne</i> .....	71
Chapitre 6	
<b>Sexe, schizophrénie et mémoire émotionnelle : une étude IRMf</b>	
<i>Nadia Lakis, Julie Champagne et Adrianna Mendrek</i> .....	85

Chapitre 7

**Altération de la modulation cognitive et émotionnelle  
de l'activité cérébrale dans la schizophrénie**

*Aurélié Royer, Fabien Christian Schneider, Adrianna Mendrek  
et Emmanuel Stip* ..... 97

Chapitre 8

**TEP et TEM : médecine nucléaire en neurosciences,  
neurologie, neuropsychologie et psychiatrie**

*Jean-Paul Soucy* ..... 115

Chapitre 9

**Les incidentalomes au cours des recherches  
en neuro-imagerie**

*Adel Cherbal, Lahcen Ait Bentaleb et Emmanuel Stip* ..... 127

## LISTE DES AUTEURS

### *Lahcen AIT BENTALEB*

M.D., Ph. D., CSPQ

Département de psychiatrie, Faculté de médecine,

Université de Montréal

Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte

Lafontaine, Montréal, Canada

### *Marc BARAKAT*

Département de psychologie, Université de Montréal, Canada

Unité de neuro-imagerie fonctionnelle (UNF), Montréal, Canada

Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

### *Julie CHAMPAGNE*

Département de psychiatrie, Université de Montréal, Canada

Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte

Lafontaine, Montréal, Canada

### *Adel CHERBAL*

Candidat à la maîtrise

Faculté de médecine, Université de Montréal

Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte

Lafontaine, Montréal, Canada

### *Karen DEBAS*

Département de psychologie, Université de Montréal, Canada

Unité de neuro-imagerie fonctionnelle (UNF), Montréal, Canada.

Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

### *Cherine FAHIM*

Ph. D.

Université de Montréal, Canada.

Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte

Lafontaine, Montréal, Canada

### *Ridha JOOBER*

Programme d'évaluation, d'intervention et de prévention des

psychoses (PEPP-Montréal), Institut universitaire en santé mentale

Douglas, Montréal, Canada

Institut universitaire en santé mentale Douglas, Montréal, Canada

### *Nadia LAKIS*

Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de  
Montréal, Canada.

Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte

Lafontaine, Montréal, Canada

*Samuel LAVENTURE*

Département de psychologie, Université de Montréal, Canada  
 Unité de neuro-imagerie fonctionnelle (UNF), Montréal, Canada  
 Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

*Martin LEPAGE*

Département de psychiatrie, Université McGill, Montréal, Canada  
 Groupe d'imagerie cérébrale, Institut universitaire en santé mentale  
 Douglas, Montréal, Canada  
 Programme d'évaluation, d'intervention et de prévention des  
 psychoses (PEPP-Montréal), Institut universitaire en santé mentale  
 Douglas, Montréal, Canada

*Geneviève LÉTOURNEAU*

Département de psychiatrie, Université de Montréal, Canada.  
 Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine, Montréal, Canada.  
 Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte  
 Lafontaine, Montréal, Canada

*David LUCK*

Département de psychiatrie, Université McGill, Montréal, Canada  
 Groupe d'Imagerie cérébrale, Institut universitaire en santé mentale  
 Douglas, Verdun, Canada.  
 Programme d'évaluation, d'intervention et de prévention des  
 psychoses (PEPP-Montréal), Institut universitaire en santé mentale  
 Douglas, Canada

*Ovidiu LUNGU*

Département de psychiatrie, Université de Montréal, Montréal, Canada  
 Unité de neuro-imagerie fonctionnelle (UNF), Montréal, Canada  
 Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

*Ashok K. MALLA*

Programme d'évaluation, d'intervention et de prévention des  
 psychoses (PEPP-Montréal), Institut universitaire en Santé mentale  
 Douglas, Canada

*Adham MANCINI-MARIE*

M.D., M. Sc.  
 Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte  
 Lafontaine, Montréal, Canada

*Adrianna MENDREK*

Ph. D.  
 Département de psychiatrie, Université de Montréal, Montréal, Canada.  
 Correspondance :  
 Centre de recherche Fernand-Seguin  
 7331 Hochelaga, Montréal, Québec, Canada  
 H1N 3V2  
 Tél : (514) 251-4015, télécopieur : (514) 251-2617  
 courriel : adrianna.mendrek@umontreal.ca

*Stéphane POTVIN*

Ph. D.

Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine, Montréal, Canada

*Sébastien PROULX*

Département de psychiatrie et Département de physiologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

Unité de neuro-imagerie fonctionnelle (UNF), Montréal, Canada

*Aurélie ROYER*

Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

*Fabien Christian SCHNEIDER*

Radiologie centrale Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, Université de Saint-Étienne, France

*Jean-Paul SOUCY*

M.D., M. Sc.

Institut Neurologique de Montréal, Université McGill, Montréal, Canada

*Emmanuel STIP*

M.D., M. Sc., CSPQ

Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine, Montréal, Canada

Correspondance :

Centre de recherche Fernand-Seguin

7331 Hochelaga

Montréal, Québec, Canada,

H1N 3V2

Téléphone : (514) 251-4015, téléphone : (514) 251-2617,

courriel : emmanuel.stip@umontreal.ca



## PRÉFACE

Depuis l'avènement des techniques d'imagerie du cerveau *in vivo* telles la tomographie par émission de positons (TEP), la magnéto-encéphalographie (MEG) ainsi que l'imagerie par résonance magnétique anatomique et fonctionnelle (IRMa et IRMf), une pléthore d'études se sont attardées à élucider les mécanismes physiopathologiques associés aux troubles neuropsychiatriques. Compte tenu de l'intérêt toujours grandissant de la communauté scientifique pour ce domaine de recherche, les D<sup>rs</sup> Emmanuel Stip et Geneviève Létourneau de l'Université de Montréal ont organisé un colloque intitulé *Neuro-imagerie et santé mentale*, qui s'est tenu lors du 77<sup>e</sup> Congrès de l'Acfas en 2009. Le présent cahier comprend ainsi un compte rendu des contributions scientifiques de médecins et chercheurs qui ont participé à cet atelier, et qui sont reconnus sur les scènes locales, nationales et internationales pour leurs travaux qui visent à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de certaines maladies mentales.

Cet ouvrage présente, dans un premier temps, les résultats de travaux en neuro-imagerie anatomique menés auprès de patients psychotiques. Ces travaux montrent que la psychose résulte non seulement d'atteintes localisées essentiellement dans les régions cérébrales frontales et temporales, mais également dans les fibres de la substance blanche qui connectent ces régions entre elles. Une deuxième série de travaux s'attarde à décrire comment certains facteurs, comme le sexe ou les émotions, ont une incidence majeure sur le fonctionnement cérébral de patients schizophrènes. Enfin, ce cahier scientifique se termine par une revue de l'incidence des techniques de médecine nucléaire en neurosciences fondamentales et cliniques, et par une réflexion sur les procédures à adopter par les « neuro-imageurs » lors de la découverte fortuite d'une lésion cérébrale asymptomatique.

Un comité de rédaction composé des D<sup>rs</sup> Luck et Stip, tous deux affiliés au département de psychiatrie de l'Université de Montréal, a révisé les textes soumis. Nous tenons à remercier Johanne Lebel pour son aide à la publication.

Enfin, nous désirons témoigner de notre gratitude auprès du Réseau de bio-imagerie du Québec et de la Chaire de recherche en schizophrénie Eli Lilly, qui ont soutenu financièrement la réalisation de cet ouvrage.

Bonne lecture!

*David Luck, Emmanuel Stip et Julien Doyon*



## Chapitre 1

# NEURO-IMAGERIE ET SCHIZOPHRÉNIE

*Geneviève Létourneau*

### Neuro-imagerie et schizophrénie

Des générations de scientifiques ont tenté de comprendre le fonctionnement du cerveau humain, cet organe rapidement perçu comme central, mais dont la complexité a inspiré des théories multiples et parfois farfelues à travers les âges.

Dans le contexte des avancées modernes en neurologie, l'évolution de la technologie en imagerie a permis de développer non seulement une connaissance de plus en plus élargie de l'anatomie structurale et fonctionnelle du cerveau normal, mais aussi d'étoffer les connaissances souvent limitées en termes d'anomalies cérébrales liées à diverses pathologies, notamment psychiatriques.

Parmi les maladies psychiatriques, la schizophrénie a certainement fasciné de longue date les chercheurs, et sa compréhension a pris de nombreuses formes à travers le temps, reflétant l'esprit de diverses époques.

Au Moyen Âge, ces malades étaient considérés comme possédés et souvent ostracisés ou condamnés à divers supplices. Cette conception a heureusement évolué avec le temps. En effet, au XIX<sup>e</sup> siècle, Benedict Augustin Morel décrit les symptômes de la maladie qu'il nommera alors « démence précoce », et qui n'obtiendra son nom définitif d'Eugen Bleuler qu'au début du XX<sup>e</sup> siècle : « schizophrénie », signifiant littéralement « esprit divisé ».

Si la caractérisation symptomatologique de la schizophrénie comme entité pathologique semble aujourd'hui faire consensus, les connaissances et la compréhension que l'on possède quant à son étiologie et sa physiopathologie demeurent hypothétiques. De multiples hypothèses concernant l'implication de différents neurotransmetteurs (dopamine, glutamate, sérotonine, etc.) ont été élaborées, amenant certaines réponses mais ne permettant toutefois pas de résoudre l'énigme de l'origine de cette maladie aux multiples visages.

Le désir pour la neuro-imagerie de mieux comprendre la schizophrénie ne date pas d'hier. Déjà, dans les années 1960, des chercheurs décrivaient les ventricules élargis des patients résistants à la médication antipsychotique, à l'aide de la pneumo-encéphalographie (Cazullo, 1963). Ces découvertes se sont précisées avec l'apparition du CT-scan, puis, par la suite, avec l'arrivée de la résonance magnétique.

Le perfectionnement récent de l'obtention et du traitement de données d'imagerie cérébrale a assurément permis d'étoffer la description

des anomalies contribuant aux tableaux cliniques des patients souffrant de schizophrénie, et d'améliorer les connaissances concernant les mécanismes d'action des médicaments antipsychotiques.

Le texte présenté fait état des données actuelles en neuro-imagerie cérébrale, appliquée à la recherche en schizophrénie.

Nous commencerons par voir les anomalies anatomiques repérées chez des patients souffrant de schizophrénie, et comment celles-ci peuvent s'associer à des symptômes cliniques. Par la suite, nous considérerons les résultats d'études effectuées en imagerie fonctionnelle, terme que nous définirons aussi au cours de cette section du texte. Nous nous intéresserons par la suite aux effets des antipsychotiques sur les structures cérébrales des patients schizophrènes. Nous terminerons ce tour d'horizon en explorant la notion d'endophénotypie liée à la schizophrénie, qui a pu être élaborée à partir d'études familiales en neuro-imagerie, et discuterons de la pertinence d'un tel concept dans la clinique psychiatrique.

### **Anomalies structurales**

Dans un premier temps, nous considérerons les anomalies qui ont déjà été décrites chez les patients souffrant de schizophrénie, en soulignant d'emblée qu'aucune région seule n'est directement liée à cette maladie complexe, qui implique donc forcément des anomalies cérébrales diffuses.

Mentionnons d'abord que les données dont nous disposons sont de plus en plus nombreuses alors que les possibilités d'étudier des images du cerveau humain se sont grandement améliorées grâce aux avancées technologiques quant à la qualité et à la définition des images obtenues, mais aussi grâce aux possibilités d'analyse de ces images. En effet, l'utilisation de plus en plus répandue de la « *Voxel-Based Morphometry* » (VBM), une technique d'analyse statistique permettant la caractérisation et la comparaison d'images obtenues par résonance magnétique (Ashburner et autres, 2000), a changé considérablement le niveau de précision maintenant disponible pour évaluer les variations structurales cérébrales.

Dans le contexte de la variabilité des résultats obtenus d'une étude à l'autre alors qu'elles sont effectuées en général sur des cohortes de petite taille, nous nous sommes surtout arrêtés aux méta-analyses traitant du sujet.

Une première méta-analyse (Wright et autres, 2000), datant de 2000, donc de l'ère pré-VBM, s'est intéressée aux études comparant, à l'aide de mesures volumétriques, les cerveaux de sujets schizophrènes et sains ayant subi une résonance magnétique. Cinquante-huit études ont été recensées, amenant des résultats selon lesquels les schizophrènes présenteraient des augmentations au niveau de la taille globale des ventricules, surtout latéraux, et au niveau des noyaux gris centraux. Des diminutions ont été observées au niveau du volume cérébral global et différencié en matière grise et blanche (respectivement 2 % et 1 %), des lobes frontaux bilatéraux,

des structures médianes bilatérales du lobe temporal (amygdale, hippocampe et parahippocampe), du lobe temporal supérieur antérieur gauche et du thalamus bilatéral.

Cette méta-analyse renseigne sur un dynamisme croissant quant à l'effort de recherche au cours de la décennie 1990. Elle nous rappelle toutefois aussi les limites de comparabilité des différentes études. En effet, la recherche de « régions d'intérêt » exige que soient identifiées sur chaque image les frontières des structures d'intérêt de l'étude et amène des restrictions par rapport au nombre de structures que l'on aura choisi d'étudier ainsi que des biais quant à la variabilité inter-juge et intra-juge et la faible résolution des images.

On suggère alors déjà que des méthodes automatisées ou « voxel-based » pourraient aider à diminuer ces biais potentiels. En effet, les méthodes de VBM analysent les cerveaux dans leur ensemble pour trouver des changements plutôt que d'utiliser un échantillon déterminé de structures d'intérêt, et sont donc moins à risque de négliger certaines anomalies.

Ceci nous amène à considérer la méta-analyse de Honea et autres (2005), portant sur les études ayant comparé les cerveaux de sujets schizophrènes à ceux de sujets sains en utilisant exclusivement la technique VBM.

Cette revue a recensé 15 études correspondant à ces critères, dans lesquelles plus de 50 régions cérébrales ont été identifiées comme présentant des réductions de volume chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets sains. Cela dit, seulement 6 régions spécifiques auraient été nommées dans 50 % ou plus des études. Ces régions sont : le lobe temporal médian gauche (9 études sur 15), le gyrus temporal supérieur gauche (8 études sur 15), le gyrus frontal inférieur gauche (7 études sur 15), le gyrus frontal médian gauche (7 études sur 15), le gyrus temporal supérieur droit (7 études sur 15) et le gyrus parahippocampique gauche (7 études sur 15). D'emblée, les informations amenées par cette méta-analyse confirment que certaines régions sont vraisemblablement impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie, mais illustrent aussi la variabilité des résultats obtenus dans les différentes études, tel qu'il était mentionné plus haut.

Fait intéressant toutefois, les auteurs de cette méta-analyse ont considéré possiblement différentes les anomalies selon le stade de la maladie. Ils relèvent en effet notamment que sept des onze études effectuées auprès de patients chroniques ont rapporté une réduction du volume du gyrus frontal médian gauche alors que ce n'était le cas d'aucune des trois études sur les patients en premier épisode.

Deux méta-analyses effectuées en 2006, constatant que la littérature en termes d'anomalies cérébrales chez les schizophrènes concernait surtout les patients chroniques, ont d'ailleurs porté exclusivement sur les anomalies associées au stade précoce de la maladie, soit chez des patients en premier épisode schizophrénique. Ces méta-analyses, qui ont inclus

respectivement 21 (Vita et autres, 2006) et 68 études (Steen et autres, 2006), rapportent toutes deux des réductions des volumes de l'ensemble du cerveau et de l'hippocampe, ainsi que l'augmentation des volumes ventriculaires chez les jeunes patients.

Une méta-analyse, plus récente (Ellison-Wright et autres, 2008), dont l'intérêt porte spécifiquement sur les différences cérébrales anatomiques entre les patients présentant un premier épisode de schizophrénie et les patients souffrant de schizophrénie chronique, fournit plus de détails à ce sujet. Globalement, les auteurs retiennent que les anomalies de type réduction seraient plus marquées, chez les patients souffrant d'un premier épisode, au niveau des régions limbiques, cérébelleuses ainsi qu'au niveau des noyaux gris centraux, alors qu'elles seraient davantage marquées, chez les patients chroniques, au niveau des régions corticales (cortex frontal, temporal, insulaire, pariétal, occipital). Il est intéressant de noter que cette méta-analyse concorde, entre autres, avec la brève information amenée par la méta-analyse de Honea et autres (2005), ainsi qu'avec celles considérant spécifiquement les premiers épisodes, qui avaient déjà ciblé la région limbique.

Comment comprendre donc les différences entre les anomalies présentes dès le début du premier épisode *versus* celles associées à la maladie chronique? Plusieurs hypothèses ont été suggérées afin d'expliquer ce phénomène, notamment la progression de la maladie, l'effet de la médication ou encore la comorbidité (Steen et autres, 2006), comme l'abus de substances telles que l'alcool (Desmukh et autres, 2005).

La progression des changements anatomiques a aussi déjà fait l'objet d'une méta-analyse néerlandaise récente, qui statue que la perte du tissu cérébral observée chez les patients schizophrènes est jusqu'à plus du double de celle observée chez les sujets sains (-0,3 à 0,5 % /an, *versus* -0,15 à 0,2 % /an) (Hulshoff et autres, 2008), et que cette perte est localisée surtout au niveau du lobe frontal, de la région temporale supérieure gauche et du thalamus. Aucun changement progressif n'est noté au niveau de l'hippocampe. De manière intéressante, cette étude stipule aussi que l'intensité des modifications anatomiques globale est associée à une évolution clinique plus défavorable et à une prédominance des symptômes négatifs et cognitifs. En bref, ces dernières données concordent avec les données rapportées précédemment, selon lesquelles les anomalies progressives seraient davantage localisées au niveau du cortex notamment frontal et temporal, alors que les anomalies initiales et relativement stables se retrouveraient plutôt au niveau limbique. Elles établissent également un lien fort pertinent entre les différences anatomiques et les symptômes cliniques, ce que nous allons maintenant discuter, en ciblant quelques régions fréquemment citées dans les études rapportées.

Soulignons d'emblée que l'augmentation de la taille ventriculaire, historiquement la première trouvaille en terme d'anomalie anatomique associée à la schizophrénie, pourrait bien ne représenter que la progression de la perte de volume de matière cérébrale adjacente, qui, elle, possède probablement davantage de signification clinique.

Discutons ensuite les anomalies décrites au niveau des structures limbiques. Quoique des réductions anatomiques aient été retrouvées dans un large nombre d'études au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, une certaine controverse persiste alors que des études récentes ont suggéré que ces changements étaient surtout microstructuraux (Kalus et autres, 2004), impliquant de toute façon des déficits chez l'individu, mais n'influençant pas obligatoirement la structure macroscopique et la taille de l'hippocampe. Malgré le débat que la nature des dysfonctions peut représenter, il n'en reste pas moins que les anomalies, au niveau hippocampique, sont certainement en lien avec les déficits mnésiques associés à la schizophrénie et possiblement avec le défaut de modulation du flot de dopamine de l'aire tegmentaire ventrale vers le noyau accumbens (Potvin et autres, soumis), associé à la symptomatologie positive. Par ailleurs, l'amygdale, entité particulièrement impliquée dans le traitement des stimuli émotionnels et dans la perception émotionnelle simple et complexe (associée entre autres au jugement social) (Dollfus et autres, 2007), est certainement une autre structure pour laquelle les anomalies anatomiques décrites trouvent écho dans les tableaux cliniques schizophréniques typiques. Il est intéressant de mentionner que les problématiques cognitives et négatives, fréquemment perçues comme des symptômes précoces de schizophrénie, puissent être en lien avec les anomalies structurales que les méta-analyses ont identifiées précocement chez les patients en premier épisode.

Les anomalies du gyrus temporal supérieur gauche, largement nommées dans la littérature, réfèrent au cortex auditif chez l'humain, et ont été associées à la problématique d'hallucinations auditives, fréquentes chez les patients schizophrènes (Ha et autres, 2004).

Finalement, les gyrus frontaux médian et inférieur sont aussi mentionnés à plusieurs reprises dans les études, rappelant la notion d'« hypofrontalité » associée aussi aux déficits cognitifs (mémoire de travail, fonctions exécutives) et aux symptômes négatifs de la schizophrénie (Ellison-Wright et autres, 2008).

Ces interprétations des anomalies structurales chez les patients schizophrènes sont certainement fort intéressantes. Elles demeurent cependant au stade d'hypothèses et la recherche faisant appel à de plus larges cohortes doit se poursuivre, pour préciser leur description et leur compréhension.

### Anomalies fonctionnelles

La neuro-imagerie fonctionnelle permet de dresser une carte des régions d'activation/désactivation cérébrales dans un contexte où l'on demande aux sujets de faire différentes tâches mentales alors qu'est effectuée, en direct, la prise d'images. Plusieurs techniques peuvent être utilisées à cet effet, par exemple la résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positron (PET) ou la tomographie d'émission monophotonique (SPECT).

Nous constatons que la majorité des informations apportées par la neuro-imagerie fonctionnelle concernent les symptômes cognitifs (concentration, mémoire, attention) de la schizophrénie, alors que des tâches faisant appel à ces fonctions peuvent être effectuées pendant la prise d'images.

Une revue datant d'une quinzaine d'années (Kindermann et autres, 1997) nous explique d'emblée que les patients schizophrènes tendent à démontrer des activations réduites en réponse à des tâches cognitives, comparativement aux patients contrôles, lorsque les mêmes régions cérébrales sont activées par ces tâches.

S'intéressant spécifiquement à la génération de mots chez les patients schizophrènes, une étude plus récente a démontré que les activations des régions cérébrales frontales gauches, chez les sujets sains, étaient non seulement plus faibles, mais aussi plus diffuses et moins focalisées (se retrouvant jusque dans l'hémisphère droit) chez les patients. On y note aussi que ces « diffusions » étaient d'autant plus prononcées que les déficits de langage étaient marqués (Artiges et autres, 2000a). Ces données ont été interprétées comme si les patients, n'arrivant pas à focaliser leurs activations vers les régions classiquement sollicitées par des tâches, devaient activer plusieurs autres régions pour compenser les déficits fonctionnels de l'hémisphère dominant (Martinot et autres, 2004).

Plus récemment, une méta-analyse a ciblé les anomalies neurofonctionnelles associées à la vulnérabilité à la psychose (Fusar-Poli et autres, 2007). Les auteurs ont recueilli 24 études ayant examiné, à l'aide de différentes tâches, les fonctions cognitives de patients présentant un premier épisode psychotique ou un « haut risque », défini comme le fait d'être un parent de premier degré d'une personne schizophrène ou d'avoir présenté un épisode prodromique. Chez les sujets en premier épisode psychotique, on note des anomalies au niveau du cortex préfrontal qui sont associées avec différents aspects du traitement de l'information sensorielle, la fluence verbale, le contrôle exécutif, la planification, l'attention visuelle, la mémoire de travail, le raisonnement déductif et le traitement du contexte. La plupart des études révisées rapportaient ainsi une diminution de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) pendant ces tâches cognitives et les auteurs de la méta-analyse rapportent même que deux études ont pu établir un lien entre l'activation réduite du CPFDL et la sévérité des symptômes de désorganisation. Ce dernier point a aussi déjà été observé chez les patients souffrant de schizophrénie chronique (Perlstein et autres, 2001).

Bien que la majorité des anomalies relevées le soient au niveau du lobe frontal, certaines ont aussi été documentées au niveau temporal chez des patients qui subissaient un examen d'imagerie en même temps qu'ils présentaient des hallucinations auditives (Lennox et autres, 2000). En effet, on rapporte la présence d'anomalies d'activation au niveau du gyrus temporal moyen (GTM) et du cortex auditif primaire (CAP) au moment des hallucinations, menant à l'hypothèse que la dysfonction du

GTM permettrait au discours interne d'avoir accès au CAP, induisant le phénomène hallucinatoire (Ait Bentaleb et autres, 2003).

L'imagerie fonctionnelle représente ainsi un fantastique outil d'investigation des mécanismes d'apparition de symptômes ou déficits propres à la maladie, alors qu'elle nous permet d'isoler des anomalies d'activation en temps réel, associées à des éléments cliniques d'intérêt précis. Mentionnons toutefois que les anomalies anatomiques ne correspondent pas nécessairement à des anomalies fonctionnelles et vice-versa, mais qu'une certaine cohérence au niveau des données rapportées dans ces deux types de recherche est retrouvée. Les troubles fonctionnels précèderaient ou induiraient l'apparition progressive d'anomalies anatomiques, ou serait-ce le contraire?

De nombreux centres de recherche travaillent actuellement et combinent leurs efforts afin d'étoffer et de préciser la nature et l'évolution des différences cérébrales tant anatomiques que fonctionnelles chez les patients schizophrènes. Nous pouvons donc penser que des éléments de réponse à ces questions nous seront fournis prochainement.

### Impact des antipsychotiques

En 1963, Cazzullo (2000) publiait pour la première fois un article évoquant un lien entre la réponse à la médication antipsychotique et la taille des ventricules chez les patients schizophrènes.

Bien que les antipsychotiques et les technologies en imagerie aient grandement évolué, il n'en demeure pas moins que les connaissances quant à l'impact des antipsychotiques sur le cerveau des patients schizophrènes restent limitées.

Le tableau 1 contient l'ensemble des études publiées au cours des dernières années et s'étant intéressées spécifiquement à l'effet des antipsychotiques sur les structures cérébrales de patients schizophrènes.

Nous constatons donc à la lueur de ce tableau que des changements au niveau des densités et volumes cérébraux sont effectivement associés à la prise d'antipsychotiques. Ces changements varieraient aussi selon le type d'antipsychotiques (typiques *versus* atypiques), et ont aussi pu être corrélés, dans quelques cas, avec l'évolution du tableau clinique (symptômes positifs et négatifs). Force est aussi de convenir de la difficulté qu'isoler le facteur « médication antipsychotique » représente, alors qu'il est rare d'avoir accès à une large population de patients n'ayant jamais été exposés à d'autres psychotropes avant leur entrée dans l'étude.

Il demeure difficile de statuer sur des conclusions quant à l'effet structural potentiel des antipsychotiques.

Quelques revues, ayant pris compte de ces articles, ont aussi tâché de dégager certains éléments de réponse à ces questions, en soulignant tout de même les limites techniques de comparaison des différentes études, qui ont été effectuées par « régions d'intérêt » plutôt qu'en VBM. Cela dit,

elles révèlent que les patients traités par antipsychotiques typiques (APT) présentent en général une augmentation des noyaux gris centraux (NGC), particulièrement les noyaux caudés, et des diminutions de la matière grise dans plusieurs régions, notamment au niveau des volumes frontaux (Scherk et autres, 2006). Les antipsychotiques atypiques (APA), quant à eux, seraient plutôt associés à une absence de changement au niveau des NGC, voire à une diminution chez les patients préalablement sous APT. Les volumes thalamiques et de matière grise corticale pourraient augmenter chez les patients schizophrènes sous APA ou du moins rester stables, suggérant un possible ralentissement, voire une régression, des pertes corticales progressives associées à la maladie.

L'origine de ces changements demeure controversée à savoir si la perte de matière grise associée aux APT est secondaire à la médication ou reflète le cours normal de la maladie, qui pourrait alors être modifié avec les APA. De récentes données suggèrent toutefois que les APA stimuleraient la neurogénèse (Wang et autres, 2004) et l'expression de facteurs neurotrophiques (Angelucci et autres, 2005), ce qui pourrait expliquer leurs effets particuliers sur les cerveaux des patients. L'augmentation des NGC s'explique plus facilement par la haute densité des récepteurs  $D_2$  qu'on y retrouve et pour lesquels les APT possèdent une haute affinité. Cette dernière donnée pourrait notamment expliquer pourquoi, dans la méta-analyse d'Ellison-Wright et autres (2008), comparant les patients de premier épisode aux patients chroniques, on retrouvait des NGC de taille relativement réduite chez les patients en début de maladie.

En bref, l'ensemble de ces informations sont surtout préliminaires et ne permettent certes pas de tirer des conclusions définitives. Elles indiquent cependant le grand potentiel de l'imagerie pour comprendre les actions de la psychopharmacologie et les mécanismes associés à l'évolution clinique des patients schizophrènes.

Tableau 1

ÉTUDES S'INTÉRESSANT AUX LIENS ENTRE L'ANATOMIE  
CÉRÉBRALE ET LA PRISE D'ANTI-PSYCHOTIQUES  
CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRÈNES

AUTEUR	ANNÉE	N PATIENTS (CONTRÔLES SAINS)	MÉDICATION (DOSE- DURÉE) SELON DISPONIBILITÉ DANS L'ARTICLE	TYPE D'APPAREIL D'IMAGERIE	CHANGEMENTS RAPPORTÉS
Khorram et autres	2006	10 (20)	APT pour > 12 mois : scan 1 Puis <i>switch</i> pour Olanzapine pour environ 12 mois : scan 2	IRM 1,5 T	Post Olanzapine : thalamus est 5,8 % plus grand Pts>CS Corrélation positive entre dose d'Olanzapine et taille du thalamus Corrélation positive entre dose de typique et réduction après 12 mois du thalamus
Arango et autres	2003	45 (29)	1 scan effectué suite à une étude à double insu, 10 semaines : 22 pts sous : Clozapine (200-600 mg/j) 23 pts sous : Halopéridol (10-30 mg/j)	IRM 1,5 T	Clozapine : plus grand volume MG préfrontal D associé avec résultat significativement ↑ au SANS Pas de lien trouvé entre réponse et volume hippocampique Halopéridol : plus grand volume MG préfrontal D associé avec résultat significativement ↓ au SANS
Lang et autres	2004	37 (23)	23 patients avec réponse partielle à APT ou Rispéridone long terme sont changés pour Olanzapine au t0 (scan 1) 14 patients avec bonne réponse demeurent sous Rispéridone mais passent 2 scans Entre t0 et t1 (scan 2) : moy. 45,6 semaines	IRM 1,5 T	Patients sous typiques : ↑ significative putamen/globus pallidus vs CS Au suivi post <i>switch</i> pour l'Olanzapine, réduction significative des NGC et normalisation par rapport aux CS Pas de changement significatif des NGC chez les patients sous Rispéridone (vs ceux ayant eu un <i>switch</i> vers Olanzapine)

AUTEUR	ANNÉE	N PATIENTS (CONTRÔLES SAINS)	MÉDICATION (DOSE- DURÉE) SELON DISPONIBILITÉ DANS L'ARTICLE	TYPE D'APPAREIL D'IMAGERIE	CHANGEMENTS RAPPORTÉS
McClure et autres	2008	10	Arrêt de l'APA, Olanzapine (10-20 mg/j), Risperidone (4-6 mg/j), Quetiapine (300-800 mg/j) ou Clozapine (500-1000 mg/j) pour 3-6 semaines et scan 1 Puis, reprise de l'AP pris avant pour 12 semaines et scan2	IRM 1,5 T	Pas de changement au niveau du noyau caudé (les patients recevaient tous des APAtypiques avant entrée dans l'étude) Aucun changement observé au niveau de la matière grise ou de la matière blanche
Garver et autres	2005	19 (7)	Arrêt d'AP > 2 mois : scan 1 Puis, pendant 28 jours : 7 pts : Risperidone 4mg/j 6 pts : Ziprasidone 120mg/j 6 pts : Haloperidol 14mg/j, Puis scan 2	IRM 1,5 T	Les patients sous APA ont démontré une augmentation significative de la MG, au niveau frontal, pariétal, occipital et pariétal, et une réduction du LCR et de la MB Les patients sous APT ont démontré une augmentation du LCR et aucun changement de MG
Stip et autres	2009	15	Pts sous autres AP dont on fait un <i>washout</i> sur 2 sem. puis début Quetiapine (moy. 529 mg/j) prise pour une moyenne de 5,5 par mois	IRM 1,5 T	Corrélations négatives entre densité de MG dans le cortex cingulaire antérieur D et G et RSEB et entre la densité de MG dans le cortex orbitofrontal et le PANSS - symptômes négatifs

>>> suite du Tableau 1

&gt;&gt;&gt; fin du Tableau 1

AUTEUR	ANNÉE	N PATIENTS (CONTROLES SAINS)	MÉDICATION (DOSE- DURÉE) SELON DISPONIBILITÉ DANS L'ARTICLE	TYPE D'APPAREIL D'IMAGERIE	CHANGEMENTS RAPPORTÉS
McClure et autres	2006	23	15 patients chroniques : période avec placebo pour 4 semaines (scan 1 au jour 0) puis scan 2, 2-4 semaines après début placebo 8 patients chroniques ont passé 2 IRM à 4-8 semaines d'intervalle alors que la Rx est maintenue	IRM 1,5 T	Aucun changement significatif chez les patients qui ont reçu le placebo, mais tendances notées à l'↑ a/n régions frontales, cingulées, temporales, et hippocampiques Effet du temps non significatif noté chez les pts sous traitement continu a/n du noyau caudé droit (↑ pour APT et ↓ pour APA). ↑ significative du volume hippocampi- que G pour patients sous APA seul
Lieberman et autres	2005	263 (58)	132 pts sous Halopéridol : 2-20 mg/j 131 pts sous Olanzapine : 5-20 mg/j temps 0 : scan 1 sem. 12, 24, 52, 104 : autres scans 161 pts ont fait > 1 scan	IRM 1.5 T	Groupe Halopéridol : ↓ progressive de la MG, au niveau des lobes frontaux, pariétaux et temporaux Groupe Olanzapine : stabilité des structures cérébrales
Girgis et autres	2006	15 (15)	15 patients NN (scan 1) placés sous Risperidone pour 6 semaines (scan 2)	IRM 1,5 T	Pts sous Risperidone : ↑ MG a/n gyrus temporal supérieur et gyrus temporal moyen gauches et ↓ de MG a/n gyrus rectal gauche et de MB a/n corps calleux
Nopoulos et autres	2001	50 (50)	50 patients NN ou post-sevrage d'environ 3 semaines de APT surtout (4 pts sous APA) ont subi 1 scan	IRM 1,5 T	Patients : mésencéphale significativement réduit vs CS mais aucun changement a/n protubérance et médulla Diminutions au niveau du mésencéphale corrélées avec la dose-année de prise d'AP et avec les symptômes positifs

a/n : au niveau, APT/A : Antipsychotiques typiques/atypiques, CS : Contrôles sains, D : Droit,  
G : Gauche, IRM : Imagerie par résonance magnétique, LCR : Liquide céphalo-rachidien, MB : Matière  
blanche, MG : Matière grise, NGC : Noyaux gris centraux, NN : Naïf pour les Neuroleptiques,  
PANSS : Positive and Negative Scale for Schizophrenia, Pts : Patients, R55B : Rating Scale for Emotional  
Blunting, Rx : Médicament, SANS : Scale for Assessment of Negative Symptoms.

## Vers la description d'un endophénotype

Nous terminerons ce tour d'horizon en explorant la notion d'endophénotype, populaire alors que les systèmes de santé tentent de promouvoir la prévention et donc de mieux définir les populations à risque et de raffiner la détection précoce des pathologies sévères comme la schizophrénie.

Plusieurs facteurs de risque ont déjà été associés à cette maladie comme l'histoire familiale, le statut socioéconomique plus faible, l'abus de substance (Bromet et autres, 1999), le statut d'immigrant (Saha et autres, 2008), l'urbanité (March et autres, 2008), des complications périnatales et diverses problématiques neurodéveloppementales (Welham et autres, 2008).

Cela dit, l'histoire familiale représenterait le facteur de risque le plus important et la recherche, notamment en génétique, s'est développée de manière exponentielle au cours des dernières années, afin de mettre en évidence certains marqueurs moléculaires qui seraient impliqués dans le développement des symptômes de la maladie (Braff et autres, 2008).

La présence de changements anatomiques cérébraux chez les membres de la famille de patients schizophrènes suggérerait en effet qu'ils peuvent être associés au risque génétique de la maladie, qui est partagé par tous les membres de la famille, en même temps qu'elle reflète la réalité de la présence d'anomalies structurelles spécifiquement associées à la vulnérabilité à la schizophrénie, non uniquement secondaires à la prise d'antipsychotiques par exemple.

Une étude, datant de plus de 30 ans maintenant, avait déjà commencé à établir la possibilité d'un certain phénotype intermédiaire chez des membres de la fratrie de patients schizophrènes. Ainsi, auprès d'un échantillon tout de même réduit, il avait été démontré que les membres de la fratrie des patients présentaient des volumes de ventricules latéraux cérébraux supérieurs à ceux des contrôles, mais inférieurs à ceux des patients (Weinberger et autres, 1981).

Plusieurs études ont par la suite été effectuées s'intéressant aux caractéristiques cérébrales anatomiques de jumeaux ou de parents du premier degré de patients schizophrènes. Dans la suite de cet effort de recherche, une méta-analyse datant de 2007 (Boos et autres, 2007) a compilé les résultats issus de 25 études comparant les images en résonance magnétique de patients schizophrènes avec des parents sains du premier degré. Le changement le plus marqué qui a été relevé était ici le volume de l'hippocampe, qui était réduit chez les parents des patients comparativement aux sujets contrôles, mais augmenté par rapport aux patients schizophrènes. Des tendances ont aussi été relevées alors que plusieurs études rapportaient un volume total de matière grise cérébrale réduit et un troisième ventricule élargi chez les parents de schizophrènes relativement aux sujets contrôles. Les auteurs de l'étude concluaient donc que certaines anomalies structurales cérébrales étaient reliées, du moins en

partie, au risque de développer la maladie, et reflétaient ainsi certainement une partie du risque génétique associé à la schizophrénie.

Il est intéressant de noter à nouveau ici que les anomalies spécifiques aux parents et personnes présentant un risque génétique de schizophrénie ont été localisées au niveau limbique. Cette même région a déjà été ciblée comme plus touchée lors des premiers épisodes, ce qui laisse planer l'hypothèse que la schizophrénie pourrait, en partie, trouver son origine dans une problématique à ce niveau, proférant une vulnérabilité accrue à la maladie, et que les autres anomalies se développeraient par la suite avec la progression de la maladie, tout en considérant la contribution possible d'une toxicité secondaire à l'abus de substance ou dans le contexte d'une prise d'antipsychotiques.

L'élaboration d'un endophénotype associé à la schizophrénie est certainement un processus complexe, que nous commençons tout juste à élaborer, mais dans lequel il est établi que l'imagerie a et aura certainement encore un rôle important à jouer.

## Conclusion

L'apport de la neuro-imagerie nous a permis d'effectuer au cours des dernières années plusieurs avancées quant aux connaissances que nous avons sur la maladie qu'est la schizophrénie et les anomalies pathophysiologiques associées. Nous avons présenté l'imagerie structurale et l'imagerie fonctionnelle, postulant ainsi qu'elles amènent des informations qui, si elles sont de natures différentes, sont surtout complémentaires pour aborder les mécanismes complexes de la schizophrénie.

Nous sommes encore loin d'une compréhension intégrée du phénomène de la schizophrénie, mais les différentes approches offertes par la neuro-imagerie ont certainement permis d'organiser un peu mieux les pièces du casse-tête que représente cette maladie.

Cela dit, l'accessibilité et la puissance de plus en plus grandes des technologies de résonance magnétique, ainsi que l'émergence d'autres instruments d'imagerie cérébrale (par exemple l'imagerie par tenseur de diffusion permettant de cibler les aspects cérébraux microstructuraux), parallèlement au perfectionnement continu des programmes d'analyse d'images font de la neuro-imagerie un champ qui sera certainement amené à prendre une place grandissante tant à travers la recherche fondamentale que via ses retombées cliniques en psychiatrie.

Au-delà des mécanismes associés à l'apparition des symptômes, mentionnons donc que l'éventuelle compréhension améliorée des effets pharmacologiques permettra ultimement le développement de molécules plus spécifiques pour des traitements plus efficaces et tolérables pour les patients. De plus, l'apport de la neuro-imagerie à l'élaboration du concept d'endophénotype permettra possiblement d'améliorer la compréhension du concept de vulnérabilité et les possibilités de détection précoce chez les

populations à risque, dans un contexte où l'on sait que la prise en charge précoce est un facteur de bon pronostic chez nos patients (Jeppesen et autres, 2008).

### Références bibliographiques

- Ait Bentaleb, L., et autres (2003). Cerebral Activity Associated with Auditory Verbal Hallucinations: A functional resonance imaging single case study. *J Psychiatry Neurosci* 28(3), p. 217-218.
- Angelucci, F., et autres (2005). Effects of Chronic Olanzapine Treatment on Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Brain. *Eur Neuropsychopharmacology* 15, p. 311-317.
- Arango, C., et autres (2003). The relationship of Clozapine and Haloperidol Treatment Response to Prefrontal, Hippocampal, and Caudate Volumes. *Am J Psychiatry* 160, p. 1421-1427.
- Artiges, E., et autres (2000). Altered Hemispheric Functional Dominance during Word Generation in Negative Schizophrenia. *Schizophr Bull* 26, p. 711-723.
- Ashburner, J., et autres (2000). Voxel-Based Morphometry - The Methods. *Neuroimage* 11(6), p. 805-821.
- Boos, H., et autres (2007). Brain Volumes in Relatives of Patients with Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64, p. 297-304.
- Braff, D.L., et autres (2008). Advances in Endophenotyping Schizophrenia. *World Psychiatry* 7, p. 11-18.
- Bromet, E.J., et autres (1999). Epidemiology and Natural History of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46, p. 871-881.
- Cazullo, C.L. (1963). Biological and Clinical Studies on Schizophrenia Related to Pharmacological Treatment. *Recent Adv Biol Psychiatry* 5, p. 114-143.
- Desmukh, A., et autres (2005). Regional Striatal Volume Abnormalities in Schizophrenia: Effects of Comorbidity for Alcoholism, Recency of Alcoholic Drinking, and Antipsychotic Medication Use. *Schizophr Res* 79, p. 189-200.
- Dollfus, S., et autres (2007). *Apport de l'imagerie cérébrale dans la schizophrénie pour une meilleure compréhension des déficits cognitifs et de la physiopathologie de cette affection*, Encyclopédie Médicale Chirurgicale, Issy-les-Moulineaux (France), Elsevier-Masson, p. 1-17.
- Ellison-Wright, I., et autres (2008). The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 165, p. 1015-1023.
- Fusar-Poli, P., et autres (2007). Neurofunctional Correlates of Vulnerability to Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosci Behav Rev* 31, p. 465-484.
- Garver, D.L., et autres (2005). Cerebral Cortical Gray Expansion Associated with Two Second-Generation Antipsychotics. *Biol Psychiatry* 58, p. 62-66.

- Girgis, R.R., et autres (2006). Risperidone in First-Episode Psychosis: A Longitudinal, Exploratory Voxel-Based Morphometric Study. *Schizophr Res* 82, p. 89-94.
- Ha, T.H., et autres (2004). Gray Matter Abnormalities in Paranoid Schizophrenia and their Clinical Correlations. *Psychiatry Res* 132(3), p. 251-260.
- Honea, R., et autres (2005). Regional Deficits in Brain Volume in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry. *Am J Psychiatry* 162(12), p. 2233-2245.
- Hulshoff Pol, H.E., et autres (2008). What Happens after the First Episode? A Review of Progressive Brain Changes in Chronically Ill Patients with Schizophrenia. *Schizophr Bull* 34(2), p. 354-366.
- Jeppesen, P., et autres (2008). The Association between Pre-Morbid Adjustment, Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Psychosis. *Psychol Med* 38(8), p. 1157-1166.
- Kalus, P., et autres (2004). Volumetry and Diffusion Tensor Imaging of Hippocampal Subregions in Schizophrenia. *Neuroreport* 15(5), p. 867-871.
- Khorram, B., et autres (2006). Reduced Thalamic Volume in Patients with Chronic Schizophrenia after Switching from Typical Antipsychotic Medications to Olanzapine. *Am J Psychiatry* 163, p. 11.
- Kindermann, S.S., et autres (1997). Review of Functional Magnetic Resonance Imaging in Schizophrenia. *Schizophr Res* 27, p. 143-156.
- Lang, D.J., et autres (2004). Reduced Basal Ganglia Volumes after Switching to Olanzapine in Chronically Treated Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161, p. 1829-1836.
- Lennox, B.R., et autres (2000). The Functional Anatomy of Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Psychiatry Res* 100(1), p. 13-20.
- Lieberman, J.A., et autres (2005). Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62, p. 361-370.
- March, D., et autres (2008). Psychosis and place. *Epidemiologic Rev* 30, p. 84-100.
- Martinot, J.L. (2004). Imagerie cérébrale en psychiatrie. *Revue Française des Affaires Sociales* 1, p. 33-55.
- McClure, R.K., et autres (2006). Regional Change in Brain Morphometry in Schizophrenia associated with Antipsychotic Treatment. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 148, p. 121-132.
- McClure, R.K., et autres (2008). Absence of Regional Brain Volume Change in Schizophrenia associated with Short-Term Atypical Treatment. *Schizophr Res* 98, p. 29-39.
- Nopoulos, P.C., et autres (2001). An MRI Study of Midbrain Morphology in Patients with Schizophrenia: Relationship to Psychosis, Neuroleptics, and Cerebellar Neural Circuitry. *Biol Psychiatry* 49(1), p. 13-19.
- Perlstein, W.M., et autres (2001). Relation of Prefrontal Cortex Dysfunction to Working Memory and Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158(7), p. 1005-1013.

- Potvin, S., et autres (soumis). Regions-of-Interest Analyses of Frontal, Temporal and Sub-Cortical Grey and White Matter in Schizophrenia. *CNS Spectrums*.
- Saha, S., et autres (2008). A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *Schizophr Res* 102(1-3), p. 1-18.
- Scherk, H., et autres (2006). Effects of Antipsychotics on Brain Structure. *Curr Opin Psychiatry* 19, p. 145-150.
- Steen, R.G., et autres (2006). Brain Volume in First-Episode Schizophrenia. *British J Psychiatry* 188, p. 510-518.
- Stip, E., et autres (2009). Increased Grey Matter Densities in Schizophrenia Patients with Negative Symptoms after Treatment with Quetiapine: a Voxel-Based Morphometry Study. *Int Clin Psychopharmacology* 24, p. 34-41.
- Vita, A., et autres (2006). Brain Morphology in First Episode Schizophrenia: A Meta-Analysis of Quantitative Magnetic Resonance Imaging Studies. *Schizophr Res* 82, p. 75-88.
- Wang, H.D., et autres (2004). Effects of Antipsychotic Drugs on Neurogenesis in the Forebrain of Adult Rat. *Neuropsychopharmacology* 29, p. 1230-1238.
- Weinberger, D.R., et autres (1981). Familial Aspects of CT Scan Abnormalities in Chronic Schizophrenic Patients. *Psychiatry Res* 4(1), p. 65-71.
- Welham, J., et autres (2008). The Antecedents of Schizophrenia: A Review of Birth Cohort Studies. *Schizophr Bull* 35(3), p. 603-623.
- Wright, I.C., et autres (2000). Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157, p. 16-25.

## Chapitre 2

### LES ANOMALIES DE LA SUBSTANCE GRISE ET DE LA SUBSTANCE BLANCHE DANS LA SCHIZOPHRÉNIE : UNE APPROCHE CONFIRMATOIRE

*Stéphane Potvin, Adham Mancini-Marié,  
Cherine Fahim et Emmanuel Stip*

La morphométrie basée sur le voxel (MBV) a été utilisée avec succès dans l'examen des images anatomiques acquises à l'aide de la résonance magnétique chez les patients atteints de schizophrénie. Considérant la régularité des résultats produits par les analyses exploratoires des densités de substance grise (DSG) dans la schizophrénie, la nécessité de réaliser des analyses par régions d'intérêt a récemment été défendue dans la littérature. Afin de délimiter les régions spécifiques des DSG altérées dans la schizophrénie, nous avons réalisé une étude en MBV chez 23 patients schizophrènes et 23 sujets sains. Les régions d'intérêt comprenaient : (1) le gyrus frontal (inférieur et médian) bilatéral, (2) le gyrus cingulaire antérieur bilatéral, (3) le gyrus temporal supérieur bilatéral, (4) le lobe temporal gauche, et (5) certaines régions sous-corticales. Nous avons trouvé des réductions de DSG chez les patients schizophrènes, comparés aux sujets témoins, dans : (1) le gyrus frontal (inférieur et médian) gauche, (2) le gyrus cingulaire antérieur gauche, (3) le gyrus temporal supérieur bilatéral, (4) l'hippocampe gauche, (5) l'insula bilatérale et le thalamus bilatéral. À l'aide d'analyses par régions d'intérêt, nous avons observé des réductions de DSG dans des régions frontales, temporales et sous-corticales dans la schizophrénie. Confirmant les résultats des études exploratoires précédentes, ces résultats sont compatibles avec les modèles fronto-temporal et thalamo-cortical de la schizophrénie. Les études futures devront clarifier les relations entre les changements anatomiques et l'hétérogénéité des symptômes de la schizophrénie.

#### Mots clés

Schizophrénie – substance grise – lobe frontal – lobe temporal – thalamus – morphométrie basée sur le voxel

R  
É  
S  
U  
M  
É

## Introduction

La morphométrie basée sur le voxel (MBV) permet la comparaison basée sur le voxel des concentrations de substance grise (SG), de substance blanche (SB) et de liquide céphalorachidien (LCR) entre deux ou plusieurs groupes de sujets (Ashburner et Friston, 2000). La MBV est une technique automatisée permettant l'examen des images de résonance magnétique anatomique, basée entre autres sur les techniques de Statistical Parametric Mapping (SPM) (Friston et autres, 1995). En examinant l'ensemble du cerveau, la MBV procure une mesure non biaisée de régions hautement localisées qui ne pourraient pas être investiguées à l'aide d'études volumétriques, qui emploient des techniques de mesure de régions d'intérêt et qui sont coûteuses en terme de temps. Ainsi, la MBV règle, du moins en partie, les problèmes engendrés par la variabilité individuelle des cerveaux, en ce qui a trait à leur volume, leur forme et leur composition (densités de SG et de SB). De plus, la MBV permet d'effectuer des analyses séparées de la SG, de la SB et du LCR, et de départager des différences globales et régionales (Wright et autres, 2000). Il s'agit donc d'une méthode valable dans l'investigation des changements de SG, de SB et du LCR dans une variété de troubles neurologiques et psychiatriques.

La MBV a été utilisée avec succès dans l'examen d'images anatomiques de résonance magnétique dans la schizophrénie. En effet, des réductions de densité de substance grise (DSG) ont été observées dans une variété de régions cérébrales chez les patients atteints de schizophrénie, comparés à des sujets sains. Selon une méta-analyse des études en MBV effectuée par Honea et autres (2005), les réductions fréquentes de DSG ont été observées dans le gyrus temporal supérieur (bilatéral) et le lobe temporal gauche. Par ailleurs, des réductions de DSG ont été régulièrement notées dans le gyrus frontal inférieur et médian (bilatéral) (Wilke et autres, 2004; Ha et autres, 2004; Giuliani et autres, 2005) le gyrus cingulaire antérieur (bilatéral) (Sowell et autres, 2000; Hulshoff et autres, 2002; Kubicki et autres, 2002), l'insula (bilatérale) et le thalamus (bilatéral) (Sowell et autres, 2000; Hulshoff et autres, 2002, 2004; Kubicki et autres, 2002; Wilke et autres, 2004; Ha et autres, 2004; Giuliani et autres, 2005). De nouvelles méta-analyses des études de MBV dans la schizophrénie ont produit elles aussi des résultats similaires (Glahn et autres, 2008; Fortino et autres, 2009).

Une méta-analyse des études volumétriques effectuée par Wright et autres (2000) a montré qu'il y a une réduction de 4 % du volume de la SG dans l'ensemble du cerveau dans la schizophrénie, et une réduction de 2 % de la SB. En vue de ces résultats, il a été proposé que les anomalies de SB devraient être limitées à des changements focalisés dans le cerveau (Hulshoff et autres, 2004). Jusqu'ici, les différences de densités de SB (DSB) entre les patients schizophrènes et les sujets sains n'ont pas été étudiées de façon exhaustive, et les études publiées en VBM ont produit des résultats non concluants. Toutefois, certaines études en MBV ont rapporté des anomalies dans des fibres de SB reliant certaines régions où l'on trouve des DSG réduites dans la schizophrénie. Par exemple, des réductions de DSB

dans la schizophrénie ont été observées dans : (1) le faisceau unciné (fibre frontotemporale), (2) le cingulum antérieur (qui lie le gyrus cingulaire antérieur et le système limbique), et (3) la partie antérieure de la capsule interne (fibre frontothalamique) (Sigmundsson et autres, 2001; Hulshoff et autres, 2004; Kubicki et autres, 2005; Chua et autres, 2007; Di et autres, 2009).

En vue de la régularité des résultats produits par les analyses exploratoires de la DSG dans la schizophrénie, Honea et autres (2005) ont mis l'accent sur la nécessité d'effectuer des analyses de régions d'intérêt à l'aide de la MBV, afin de délimiter les régions spécifiques où l'on trouve des réductions de DSG chez ces patients. En outre, les auteurs de cette méta-analyse n'ont pas subdivisé les différentes sous-régions du lobe temporal médian (amygdale, hippocampe et cortex entorhinal), et ont donc reconnu l'importance d'effectuer ces subdivisions dans les études futures sur le sujet. Par le biais d'analyses de régions d'intérêt par opposition aux analyses exploratoires habituelles, l'objectif principal de cette étude en MBV est d'identifier les régions frontales, temporales et sous-corticales où l'on trouve des pertes de DSG et d'explorer plus en profondeur les régions de DSB réduite dans la schizophrénie.

## 1. Méthodes

### 1.1 Participants

Les patients furent inclus dans l'étude dans la mesure où ils avaient un diagnostic de schizophrénie (critères du DSM-IV), en l'absence d'un trouble neurologique ou d'un trouble psychiatrique concomitant à l'axe-I ou à l'axe-II du DSM-IV. Vingt-trois patients atteints de la schizophrénie et vingt-trois sujets sains ont participé à l'étude après avoir signé un formulaire de consentement détaillé. Les comités d'éthique et scientifiques locaux ont approuvé ce programme de recherche.

Les patients schizophrènes et les sujets sains ont été appariés selon le sexe (même ratio dans chaque groupe) et n'ont présenté aucune différence en termes d'âge ( $t = 0,536$ ;  $p = 0,596$ ). Les patients étaient stabilisés avec un ou plusieurs antipsychotiques. Les patients ont reçu des antipsychotiques, aux doses suivantes (exprimées en moyenne et écart-type) : halopéridol ( $n = 4$ )  $7,5 \text{ mg} \pm 2,2$ ; olanzapine ( $n = 6$ )  $20,0 \text{ mg} \pm 5,3$ ; rispéridone ( $n = 12$ )  $4,0 \text{ mg} \pm 2,1$ ; quétiapine ( $n = 12$ )  $470,8 \text{ mg} \pm 173,8$ ; zuclopenthixol ( $n = 4$ )  $137,5 \text{ mg} \pm 17,5$  (voir le tableau 1).

### 1.2 Mesures psychiatriques

Les symptômes psychiatriques furent mesurés à l'aide de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et autres, 1987) et de la Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et autres, 1992). Le tableau 1 décrit la sévérité des symptômes psychiatriques des patients inclus dans le groupe avec la schizophrénie.

Tableau 1

## PARTICIPANTS À L'ÉTUDE

	SCHIZOPHRÉNIE	GROUPE CONTRÔLE
Âge (années)	27,3 ± 7,5	26,3 ± 3,1
Sexe	14H; 9F	14H; 9F
Durée de la pathologie (années)	5,2 ± 5,5	—
PANSS		
Positifs	22,0 ± 6,3	—
Négatifs	23,9 ± 8,9	—
Généraux	45,9 ± 10,1	—
Total	91,7 ± 19,8	—
CDSS	6,2 ± (4,0)	—

CDSS = The Calgary Depression Scale for Schizophrenia; F = femme, H = homme,  
 PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

### 1.3 Acquisition des images et analyses

Les images à haute résolution pondérées en  $T_1$  en ont été acquises l'aide d'un système à 1.5 Tesla (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlagen, Allemagne) en utilisant une séquence d'échos de gradient (Temps d'échos = 44 msec, angle de bascule = 12°, champ de vue = 250 mm, matrice = 256 x 256, taille du voxel = 0.94 mm<sup>3</sup>).

La MBV a été effectuée à l'aide des outils de SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm2.html>). Un *template* spécifique à l'étude (*study-specific template*) et des cartes (*maps*) de probabilités *a priori* pour la SG, la SB et le LCR ont d'abord été construits. À l'aide de 12 paramètres linéaires, le *template* spécifique à l'étude a été normalisé dans un espace stéréotaxique afin de corriger les différences liées au volume du cerveau et à sa forme, et afin de faciliter le moyennage inter-sujet et d'éliminer les différences globales entre les sujets. Les images ont été ensuite segmentées en SG, SB et LCR, et les segments résultants ont été lissés (*smoothed*) à l'aide d'un filtre gaussien isotropique de 12 mm. Le lissage (*smoothing*) facilite la détection de différences entre les images où la SG, la SB et le LCR ont une étendue, ou épaisseur (*thickness*), spatiale comparable à la taille du filtre appliqué. La DSG et la DSB correspondent, respectivement, à la probabilité de trouver de la SG et de la SB dans une unité de volume donnée, et non pas à la densité cellulaire ni au volume absolu. Les comparaisons de groupe ont été effectuées à l'aide d'analyses à effets aléatoires (*random-effects analysis*). Des analyses de variance (ANOVA) ont été effectuées avec SPM2, basées sur le modèle linéaire général. Pour ce qui est du contraste « Groupe témoin moins Schizophrénie », une correction statistique (*small volume correction*) a été effectuée dans des régions d'intérêt définies *a priori*. Pour ces analyses par régions d'intérêt, le seuil de signification - corrigé

pour les comparaisons multiples – a été fixé à  $p < 0.05$ . Pour le contraste « Schizophrénie moins Sujets sains » (SG et SB), des analyses exploratoires ont été effectuées à l'aide d'un seuil de signification non corrigé de  $p < 0.001$ . Les analyses relatives aux densités de LCR furent également de nature exploratoire.

Les volumes d'intérêt furent définis *a priori*, en utilisant une correction statistique appropriée (*small volume correction*, SVC), de même qu'à l'aide de la fonction *box volume* de SPM2 et avec Automated Anatomical Labeling (AAL) (Tzourio-Mazoyer et autres, 2002). Cette stratégie de recherche *a priori* pour la SG (contraste « Groupe contrôle moins Schizophrénie ») comprenait les régions suivantes : (1) le gyrus frontal inférieur et médian (bilatéral); (2) le gyrus cingulaire antérieur (bilatéral); (3) le gyrus temporal supérieur (bilatéral); (4) le lobe temporal gauche (amygdale, hippocampe et gyrus temporal médian); (5) des régions sous-corticales (insula et thalamus). Un masque pour les voxels de SG a été créé à l'aide du logiciel Mask for Region of Interest Analyses [MARINA] (Walter et autres, 2003) puis appliqué à nos régions d'intérêt. Pour l'identification des fibres de SB, nous avons utilisé le Fiber Tract-Based Atlas of Human White Matter Anatomy (Wakana et autres, 2004).

## 2. Résultats

### 2.1 Analyses de l'ensemble du cerveau

Des analyses inter-groupe ont été réalisées pour la SG, la SB et le LCR dans l'ensemble du cerveau. Une réduction significative du volume de SG a été observée chez les patients atteints de schizophrénie par rapport au groupe de sujets sains. Une tendance vers une réduction de SB a également été observée, mais elle ne s'est pas avérée significative. En ce qui a trait au LCR, aucune différence significative entre les groupes n'a été observée (tableau 2).

Tableau 2

VOLUMES GLOBAUX DE MATIÈRE GRISE, DE MATIÈRE BLANCHE ET DE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRÉNIE ET LES SUJETS SAINS

Tissu cérébral	SCHIZOPHRÉNIE		GROUPE CONTRÔLE		Différence (%)	t	p
	Moyenne	ÉT	Moyenne	ÉT			
Matière grise	614,7	88,0	679,0	61,0	9,5	-2,883	0,006
Matière blanche	467,6	72,7	498,8	55,5	6,3	-1,636	0,109
Liquide céphalo-rachidien	676,0	95,7	642,1	78,5	5,3	1,313	0,196

ÉT = écart-type

## 2.2 Les densités de substance grise

### 2.2.1 Sujets sains moins Patients schizophrènes

Nous avons observé une réduction de la DSG chez les patients schizophrènes, comparés aux sujets sains, dans : (1) le gyrus frontal inférieur et médian gauche; (2) le gyrus cingulaire antérieur gauche; (3) le gyrus supérieur temporal (bilatéral); (4) l'hippocampe gauche; (5) l'insula bilatérale et le thalamus bilatéral (tableau 3 et figure 1).

Tableau 3

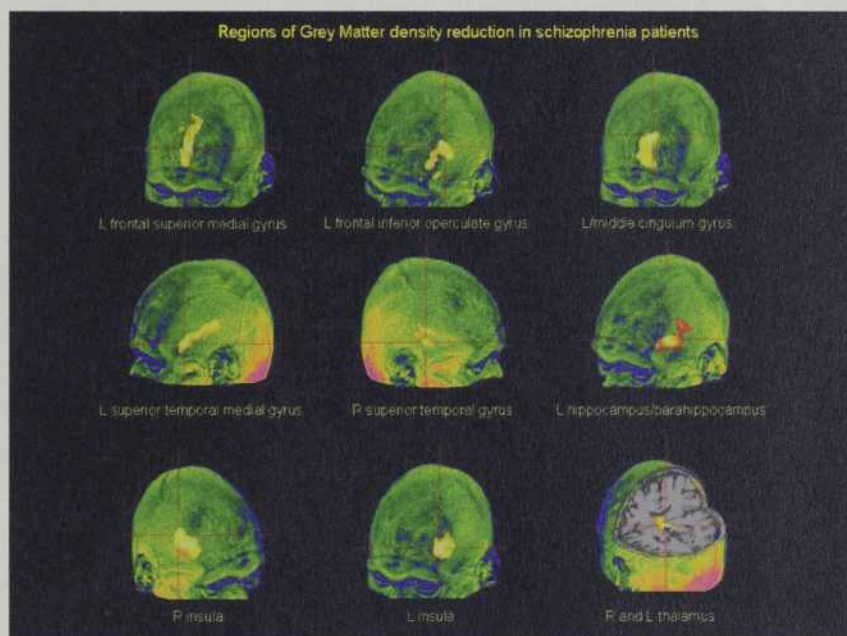
#### LES DENSITÉS DE MATIÈRE GRISE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRÉNIE ET LES SUJETS SAINS

Régions cérébrales basées sur l'Atlas AAL	Voxels	COORDONNÉES DU MNI			
		x	y	z	Z *
<i>GYRUS FRONTAL MÉDIAN</i>					
Gyrus frontal médian gauche	8775	-2	50	23	5,33
<i>GYRUS FRONTAL INFÉRIEUR</i>					
Gyrus frontal inférieur gauche	4986	-46	13	31	5,85
<i>GYRUS CINGULAIRE ANTÉRIEUR</i>					
Gyrus cingulaire gauche	19719	-4	23	31	5,44
<i>GYRUS TEMPORAL SUPÉRIEUR</i>					
Gyrus temporal supérieur gauche	5304	-46	15	-15	5,49
Gyrus temporal supérieur droit	5017	65	-12	-7	5,26
Gyrus temporal supérieur droit	325	49	-46	22	3,75
<i>LOBE TEMPORAL MÉDIAN</i>					
Hippocampe gauche	16430	-15	-13	-16	7,39
<i>AUTRES RÉGIONS SOUS-CORTICALES</i>					
Insula droite	15866	35	-20	11	6,00
Insula gauche	16101	-37	19	2	5,94
Thalamus droit	6723	4	-23	5	5,37
Thalamus gauche	94	-19	-14	-5	4,45
Thalamus droit	102	20	-16	-5	4,26

MNI = Montreal Neurological Institute; \*  $p < 0,01$  corrigé (5 régions)

Figure 1

LES RÉGIONS MARQUÉES PAR UNE RÉDUCTION  
DE DENSITÉS DE SUBSTANCE GRISE (DSG)  
DANS LA SCHIZOPHRÉNIE



La figure 1 montre que les DSG sont réduites chez les patients schizophrènes, comparés aux sujets sains, dans le gyrus frontal supérieure gauche, le gyrus frontal inférieur gauche, le gyrus cingulaire médian, le gyrus temporal supérieur (bilatéral), l'hippocampe gauche, l'insula bilatérale et le thalamus bilatéral.

### 2.2.2 Schizophrénie moins Sujets sains

Des analyses exploratoires n'ont mis en relief aucune augmentation de DSG chez les patients atteints de schizophrénie, comparés au groupe de sujets sains.

## 2.3 Les densités de substance blanche

### 2.3.1 Sujets moins Patients schizophrènes

Des DSB accrues ont été trouvées chez les patients schizophrènes, comparés aux sujets sains, dans la région antérieure de la corona radiata et la partie antérieure de la capsule interne (tableau 4 et figure 2).

Tableau 4

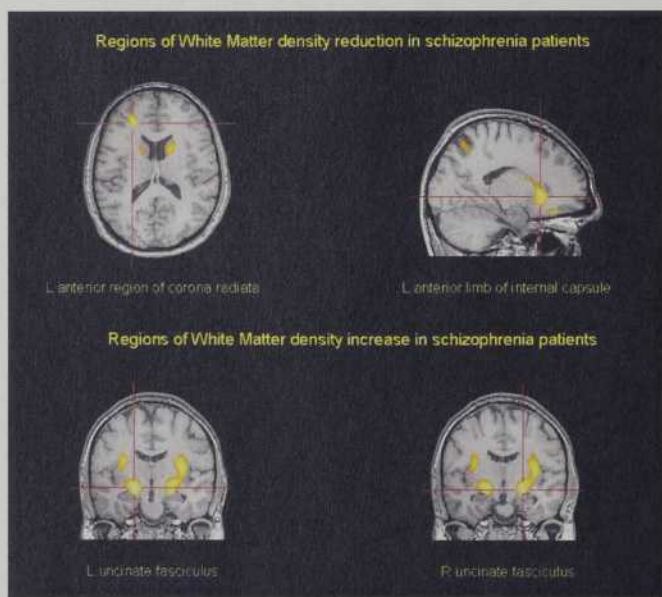
LES DENSITÉS DE MATIÈRE BLANCHE  
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRÉNIE  
ET LES SUJETS SAINS

COORDONNÉES DU MONTREAL NEUROLOGICAL INSTITUTE					
Régions cérébrales	Voxels	x	y	Z	Z *
<i>GRUPE CONTRÔLE MOINS SCHIZOPHRÉNIE</i>					
Région antérieure de la corona radiata gauche	1548	-26	37	15	4,64
Partie antérieure de la capsule interne gauche	77	-18	20	-4	4,89
<i>SCHIZOPHRÉNIE MOINS GRUPE CONTRÔLE</i>					
Fasciculus uncinata gauche	422	-20	-12	-12	5,30
Fasciculus uncinata droit	394	22	-10	-14	5,25

\*  $p < 0,001$  (non-corrige)

Figure 2

LES RÉGIONS DONT  
LES DENSITÉS DE SUBSTANCE BLANCHE (DSB)  
SONT ALTÉRÉES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE



La figure 2 montre que les DSB sont réduites chez les patients atteints de schizophrénie, comparés aux sujets sains, dans la région antérieure de la corona radiata gauche et la partie antérieure de la capsule interne gauche, et qu'elles sont augmentées dans le faisceau unciné bilatéral.

### 2.3.2 Schizophrénie moins Sujets sains

Des analyses exploratoires ont révélé une augmentation de la DSB chez les patients schizophrènes, comparés aux sujets sains, dans le faisceau unciné (tableau 3).

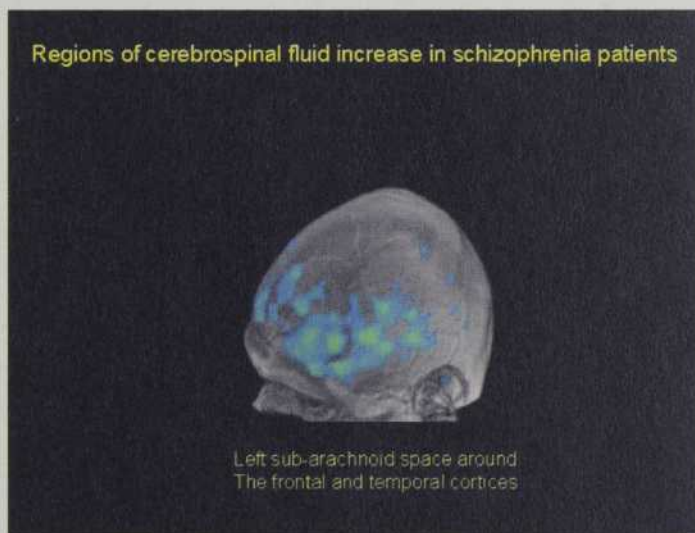
## 2.4 Le liquide céphalo-rachidien (LCR)

### 2.4.1 Sujets sains moins Patients schizophrènes

À l'aide d'analyses exploratoires, nous avons trouvé des densités augmentées de LCR chez les patients atteints de schizophrénie, comparés aux sujets sains, principalement dans l'espace sous-arachnoïdien entourant le cortex frontal et le cortex temporal gauche (figure 3).

**Figure 3**

LES RÉGIONS DONT LES DENSITÉS DE LIQUIDE  
CÉPHALO-RACHIDIEN (LCR) SONT ACCRUES  
DANS LA SCHIZOPHRÉNIE



La figure 3 montre des augmentations de la densité de LCR chez les patients schizophrènes, comparés au groupe témoin, principalement dans l'espace sous-arachnoïdien entourant le cortex frontal et temporal gauche.

### 2.4.2 Schizophrénie moins Sujets sains

Des analyses exploratoires n'ont pas mis en relief de densités accrues de LCR chez les patients atteints de schizophrénie, comparés aux sujets sains.

## 3. Discussion

En vue de la régularité des résultats produits par les études anatomiques réalisées dans la schizophrénie, la présente étude en MBV a été effectuée afin d'identifier les régions de DSG réduite dans la schizophrénie, en utilisant une approche confirmatoire plutôt qu'exploratoire. Les analyses de régions d'intérêt ont révélé des réductions de DSG chez les patients atteints de schizophrénie, comparés à des sujets sains, dans le gyrus frontal inférieur et médian (bilatéral), le gyrus cingulaire antérieur (bilatéral), le gyrus temporal supérieur (bilatéral), l'hippocampe gauche, l'insula bilatérale et le thalamus bilatéral. De plus, l'étude a mis en relief une réduction de la DSG dans l'ensemble du cerveau chez les patients schizophrènes. En ce qui concerne la SB, des analyses exploratoires ont été effectuées, révélant des DSB réduites chez les patients atteints de schizophrénie dans la région antérieure de la corona radiata et la partie antérieure de la capsule interne. Une tendance non significative dans le sens d'une perte de SB globale a été observée dans la schizophrénie. Finalement, une augmentation de la densité de LCR a été observée dans la schizophrénie, principalement dans l'espace sous-arachnoïdien entourant le cortex frontal et le cortex temporal gauche, en dépit d'une absence de différence significative en ce qui a trait à la densité globale de LCR entre les patients et les témoins.

L'observation d'une réduction de la DSG globale dans la schizophrénie, et d'une réduction de DSG dans des régions frontales, temporales et sous-corticales est cohérente avec les résultats des études anatomiques (volumétriques et morphométriques) menées à ce jour dans la schizophrénie (Wright et autres, 2000; Honea et autres, 2005; Glahn et autres, 2008; Fornito et autres, 2009). L'observation d'une réduction de DSG dans le gyrus frontal (inférieur et médian) bilatéral et du gyrus cingulaire antérieur bilatéral confirme l'importance du lobe frontal dans la pathophysiologie de la schizophrénie. Similairement, l'observation d'une réduction de la DSB dans la région antérieure de la corona radiata gauche, qui est cohérente avec l'observation précédente d'une anisotropie fractionnelle réduite dans cette fibre (Hao et autres, 2006) met également en relief le rôle pathophysiologique du lobe frontal dans la schizophrénie. Il a été postulé, dès les années 1980 au moins, qu'une hypofrontalité pourrait sous-tendre les symptômes négatifs et certains symptômes cognitifs (mémoire de travail, fonctions exécutives, etc.) de la schizophrénie (Goldberg et autres, 1988; Semkowska et autres, 2001), et des études fonctionnelles et anatomiques ont produit des évidences en ce sens. En effet, des études volumétriques dans la schizophrénie ont montré une réduction de 5 % du volume du lobe frontal (Wright et autres, 2000). Des

DSG réduites dans le gyrus frontal inférieur et médian ont été rapportées dans 40-50 % des études en MBV menées dans la schizophrénie (Honea et autres, 2005). Enfin, des études d'imagerie fonctionnelle ont montré des activations réduites dans diverses régions frontales dans la schizophrénie, en utilisant des stimuli cognitifs et émotionnels variés (Hill et autres, 2004; Snitz et autres, 2005; Stip et autres, 2005).

Dans la présente étude, des DSG réduites ont également été notées dans le cortex temporal supérieur bilatéral dans la schizophrénie. Ce résultat est cohérent avec le fait qu'environ 50 % des études en MBV ont montré des DSG réduites dans cette région dans la schizophrénie. Plus précisément, dans l'hémisphère gauche, les réductions de DSG se sont avérées localisées dans le pôle temporal antérieur dans notre étude. Le pôle antérieur temporal a régulièrement été impliqué dans la perception émotionnelle dans les études d'imagerie fonctionnelle (Levesque et autres, 2003; Pelletier et autres, 2003). L'observation d'une réduction de la DSG dans le pôle temporal antérieur gauche pourrait, ainsi, avoir des implications en ce qui concerne la compréhension de la pathophysiologie des anomalies du traitement émotionnel (émoussement affectif) que l'on trouve dans la schizophrénie. Fait à noter : nous n'avons pas trouvé de diminution de la DSG dans le cortex auditif (gyrus temporal supérieur gauche, aires 41 et 22 de Brodmann) dans notre étude, qui a régulièrement été décrite dans la littérature, et liée en théorie aux hallucinations de la schizophrénie (Ha et autres, 2004; Giulini et autres, 2005; Honea et autres, 2005). Toutefois, il importe ici de considérer que les symptômes dits positifs, incluant les hallucinations, n'étaient pas les symptômes les plus prédominants chez les patients inclus dans notre étude. De plus, les changements dans le tissu cérébral s'amplifient avec la chronicité de la pathologie (Friston et autres, 1995), de sorte que le bas âge des patients inclus dans notre étude pourrait expliquer l'absence de pertes de DSG dans le cortex auditif dans notre échantillon.

Des DSG réduites ont également été observées dans l'hippocampe gauche dans la schizophrénie. Ce résultat est cohérent avec les résultats des études anatomiques réalisées précédemment dans la schizophrénie. En effet, les études volumétriques ont montré des réductions de 7 % du volume de l'hippocampe gauche dans la schizophrénie (Wright et autres, 2000), et environ 70 % des études en MBV ont décrit une réduction de la DSG dans le lobe temporal gauche dans la schizophrénie (Honea et autres, 2005). L'hippocampe est une structure limbique recevant des afférences du cortex entorhinal et du cortex périrhinal, qui a des projections vers le cortex préfrontal, et qui est impliqué dans la mémoire explicite, même si son rôle précis fait l'objet de controverses (Cipolotti et autres, 2006; Suzuki et autres, 2007). Une réduction de la DSG dans cette région pourrait donc être liée à certains déficits mnésiques observés dans la schizophrénie. Par ailleurs, des décennies de recherche préclinique ont montré que l'hippocampe module le flux dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale au noyau accumbens (striatum ventral) (Moore et autres, 1999). Ces réductions de la DSG dans l'hippocampe gauche pourraient donc mener, en cas de stress ou d'abus de substances, à une facilitation de la libération de dopamine

dans le striatum ventral, qui a été associée avec les symptômes positifs transitoires de la schizophrénie (Laruelle et autres, 1999). Fait important : nous n'avons pas observé, dans notre étude, de DSG réduites dans l'amygdale gauche dans la schizophrénie. Ce résultat est discordant avec les études volumétriques précédentes, qui ont montré une réduction de 9 % du volume de l'amygdale gauche dans la schizophrénie (Wright et autres, 2000). Néanmoins, considérant le jeune âge des patients inclus dans notre étude, ces résultats sont compatibles avec de nombreuses études qui ont montré que les patients dans leur premier épisode ont des réductions volumétriques dans l'hippocampe mais pas dans l'amygdale (Steen et autres, 2006; Velakoulis et autres, 2006; Vita et autres, 2006, 2007).

Nos résultats réitèrent l'importance du cortex insulaire dans la pathophysiologie de la schizophrénie (Fornito et autres, 2009). Le cortex insulaire est impliqué, selon toute vraisemblance, à l'intégration de l'information sensorielle multimodale, car cette région reçoit des afférences olfactives, gustatives, auditives, visuelles et tactiles du bulbe olfactif, du cortex auditif, du cortex visuel et du cortex somato-sensoriel (Nagai et autres, 2007). Dans la schizophrénie, des DSG réduites pourraient donc contribuer aux anomalies sensorielles associées à ce désordre, qui comprennent des problèmes de la reconnaissance olfactive, du goût et de la nociception (Potvin et autres, 2005).

Nous avons aussi trouvé des DSG réduites dans le thalamus bilatéral et des DSB réduites dans la partie antérieure de la capsule interne, ce qui est d'un grand intérêt pour la modélisation des bases neurobiologiques de la schizophrénie. Des études neuro-anatomiques ont montré que le thalamus est impliqué dans de multiples boucles fronto-striato-thalamo-corticales, incluant les boucles dorso-latérales, cingulaires et orbito-frontales (Middleton et Strick, 2001). L'observation d'une DSG réduite dans le thalamus (dorsomédian) est, ainsi, cohérente avec les réductions de DSG observées dans le cortex frontal (inférieur et médian) et le gyrus cingulaire antérieur (voir tableau 3). En ce qui a trait aux réductions de DSB dans la partie antérieure de la capsule interne observées chez les patients schizophrènes, ces observations sont similaires aux résultats des études précédentes en MBV et en imagerie de la diffusion de tenseurs (Buchsbam et autres, 1998; Zhou et autres, 2003; Kubicki et autres, 2005). La partie antérieure de la capsule interne comprend des fibres fronto-thalamiques qui connectent le thalamus avec le lobe frontal. Considérés ensemble, ces résultats de DSG réduites dans le thalamus et de DSB réduites dans la partie antérieure de la capsule interne suggèrent que les circuits fronto-thalamiques joueraient un rôle clé dans la pathophysiologie de la schizophrénie, comme le suggèrent les modèles décrivant la schizophrénie comme un désordre des états de conscience (Tononi et autres, 2000; Sharp et autres, 2001; Vollenweider et autres, 2001). Les circuits fronto-thalamiques permettent l'intégration des fonctions globales du cerveau, ils sont impliqués dans le phénomène d'éveil, et leur fonctionnement est significativement perturbé par les substances psychoactives qui altèrent les états de conscience (Tononi et autres, 2000; Sharp et autres, 2001; Vollenweider et autres, 2001).

Il doit être noté que la réduction de la SB globale ne s'est pas avérée significative sur le plan statistique. Cette absence de résultat significatif pourrait refléter une erreur de type-II en raison de la petite taille de l'échantillon impliqué dans l'étude ( $n$  total = 46). Un autre aspect à considérer est que l'absence de réduction de la DSB est cohérente avec les résultats des études volumétriques précédentes, qui ont montré des réductions de 2 % du volume total de la SB, alors que les réductions de volume de la SG est de 4 % dans la schizophrénie (Wright et autres, 2000). Lorsque nous avons effectué des analyses exploratoires, aucune augmentation de la DSG n'a été observée dans la schizophrénie, par rapport au groupe témoin. Par contre, des DSB augmentées dans le faisceau unciné gauche ont été observées chez patients schizophrènes. Le faisceau unciné est composé de fibres associatives liant le lobe frontal et le lobe temporal antérieur via des structures limbiques (Kubicki et autres, 2002). Dans la schizophrénie, les résultats préliminaires des études en MBV et en imagerie de la diffusion des tenseurs ont rapporté des réductions de la DSB dans le faisceau unciné, de même qu'une réduction de l'anisotropie fractionnelle - un indicateur d'intégrité de la SB (Sigmundsson et autres, 2001; Burns et autres, 2003). Ici, nous n'avons pas observé une *réduction* mais une *augmentation* de la DSB dans la schizophrénie. Considérant l'état actuel des connaissances, il est prématuré de spéculer à propos de ce résultat paradoxal. Néanmoins, ce résultat procure de plus amples évidences d'une connectivité dysfonctionnelle entre les lobes frontal et temporal dans la schizophrénie.

En ce qui concerne la densité de LCR, nous avons trouvé une augmentation de la densité totale de LCR dans la schizophrénie. Wright et autres (2003) ont estimé qu'il y a une augmentation de 26 % du volume de LCR dans l'ensemble des ventricules chez les patients atteints de schizophrénie, comparés aux sujets sains. Notre résultat fait donc contraste avec les résultats de la littérature disponible. L'une des raisons potentielles pouvant expliquer ce résultat négatif est que l'augmentation de la densité/volume de LCR devient davantage proéminente avec la chronicisation de la schizophrénie et les changements cérébraux qui se manifestent progressivement (DeLisi et autres, 2008). Ici, il importe de rappeler que les patients étaient relativement jeunes. Malgré cette absence d'augmentation *globale* de la densité du LCR, une augmentation *focale* de la densité de LCR a été observée chez les patients schizophrènes, comparés aux sujets sains, principalement dans l'espace sous-arachnoïdien entourant le cortex frontal et le cortex temporal gauche. Jumelés aux observations de DSG réduites dans le lobe frontal et le gyrus temporal médian/supérieur, ces résultats procurent de plus amples évidences quant à l'existence d'anomalies fronto-temporales dans la schizophrénie. En 1995, Friston et Frith ont émis l'hypothèse que la schizophrénie pourrait représenter un syndrome de dis-connectivité, résultant d'interactions anormales entre les aires frontales et temporales. Depuis, plusieurs études fonctionnelles et anatomiques ont rapporté des anomalies frontales et temporales dans la schizophrénie (Ha et autres, 2004; Giulini et autres, 2005; Kircher et Thienel, 2005; Tost et autres, 2005). Un dysfonctionnement fronto-temporal a été

mis en relation avec les hallucinations auditives (Lawrie et autres, 2002), les déficits de la mémoire verbale (Ragland et autres, 2005) et les problèmes de cognition sociale (Burns et autres, 2004) associés à la schizophrénie. Dans la présente étude, des réductions de DSG ont été notées dans les régions frontales et temporales dans la schizophrénie. De plus, nous avons trouvé une augmentation de la DSB dans le faisceau unciné gauche dans la schizophrénie. Ensemble, ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse de Friston et Frith (1995), en ce qu'ils mettent en lumière une connectivité anormale entre le cortex frontal et temporal dans la schizophrénie.

La principale limite de cette étude réside dans le fait que les patients étaient traités avec des antipsychotiques au moment de la séance en imagerie par résonance magnétique (IRM). Malheureusement, il y a peu de connaissances en ce qui concerne les effets des antipsychotiques sur la structure du cerveau des patients ayant la schizophrénie. Utilisant surtout des techniques volumétriques, les études anatomiques ont régulièrement montré une augmentation du volume du striatum (noyau caudé et putamen) avec la prise d'antipsychotiques de première génération (APGs), qui semble se normaliser lorsque les patients prennent un antipsychotique de seconde génération (ASGs) (Scherk et Falkai, 2006; Stip et autres, 2008). En ce qui a trait à l'impact des antipsychotiques sur les autres structures du cerveau, la littérature disponible est très limitée. Dans la présente étude, les patients étaient principalement traités avec des ASGs. À l'occasion d'une étude transversale, Dazzan et autres (2005) ont rapporté une augmentation de la SG thalamique lors du premier épisode de schizophrénie chez des patients traités avec des ASGs. De plus, Garver et autres (2005) ont montré, dans une étude de quatre semaines, une augmentation du volume de SG corticale chez des patients traités avec la rispéridone ou la ziprasidone. Il y a donc des évidences préliminaires montrant que les ASGs influencent le volume de SG dans le cortex et le thalamus. Toutefois, dans notre étude, nous n'avons pas observé une *augmentation* mais bel et bien une *diminution* de la DSG dans les structures corticales et thalamiques. Considérant l'état actuel de la connaissance, il semble donc improbable que nos résultats soient attribuables aux effets anatomiques des ASGs. Il est à noter que 8 des 23 patients inclus dans notre étude étaient traités avec des APGs (halopéridol et zuclopenthixol). Des évidences préliminaires ont lié la prise de l'halopéridol avec une réduction du volume total de SG dans la schizophrénie (Lieberman et autres, 2005). Ainsi, nous ne pouvons pas exclure l'effet des APGs sur certains de nos résultats.

Une autre limite de notre étude réside dans la difficulté à établir des relations entre les densités de tissus altérés et les symptômes de la schizophrénie. Il s'agit d'une limite typique des études anatomiques (volumétriques ou morpho-métriques) menées dans la schizophrénie, et l'une des façons de surmonter ce problème sera de combiner, dans le futur, les forces respectives de l'IRM fonctionnelle et anatomique dans des études utilisant des paradigmes émotionnels et cognitifs directement liés à l'un ou l'autre des symptômes clés de la schizophrénie.

Par le biais d'analyses de régions d'intérêts plutôt que les habituelles analyses exploratoires, l'objectif principal de cette étude en MBV était d'identifier les régions dont les DSG sont réduites dans la schizophrénie, et d'explorer les fibres dont les DSB sont altérées dans la schizophrénie. Nous avons observé une réduction de la DSG totale dans la schizophrénie. Des réductions de DSG furent notées dans des régions frontales, temporales et sous-corticales dans la schizophrénie, alors que des réductions de DSB furent observées dans la partie antérieure de la capsule interne (fibre fronto-thalamique) et dans la région antérieure de la corona radiata. Ces résultats sont cohérents avec les modèles patho-physiologiques fronto-temporal et thalamo-cortical de la schizophrénie. De plus amples études sont requises afin de circonscrire les effets des antipsychotiques sur ces résultats; de clarifier les relations entre ces changements anatomiques et l'hétérogénéité des symptômes de la schizophrénie; et de déterminer si ces changements anatomiques représentent des traits stables ou des états transitoires.

### Remerciements

Cette étude a reçu un appui financier des Fonds de la Recherche en Santé du Québec, la compagnie AstraZeneca, la Chaire de schizophrénie Eli Lilly de l'Université de Montréal et des Instituts de recherche en santé du Canada. Stéphane Potvin est chercheur-boursier Junior 1 des Fonds de recherche en santé du Québec.

### Références bibliographiques

- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., Joyce, J. (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 6(3), p. 201-208.
- Ashburner, J., Friston, K.J. (2000). Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage* 6, p. 805-821.
- Buchsbaum, M.S., Tang, C.Y., Peled, S., et autres (1998). MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 9(3), p. 425-430.
- Burns, J.K. (2004). An evolutionary theory of schizophrenia: cortical connectivity, metarepresentation, and the social brain. *Behav Brain Sci*. Dec. 27(6), p. 831-855; discussion p. 855-885.
- Burns, J., Job, D., Bastin, M.E., et autres (2003). Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 182, p. 439-443.
- Chua, S.E., Cheung, C., Cheung, V., et autres (2007). Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 89(1-3), p. 12-21.

- Cipolotti, L., Bird, C.M. (2006). Amnesia and the hippocampus. *Curr Opin Neurol* 19(6), p. 593-598.
- Dazzan, P., Morgan, K.D., Orr, K., et autres (2005). Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology* 30(4), p. 765-774.
- DeLisi, L.E. (2008). The concept of progressive brain change in schizophrenia : implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 34(2), p. 312-321.
- Di, X., Chan, R.C.K., Gong, Q.Y. (2009). White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 33, p. 1390-1394.
- Fornito, A., Yücel, M., Patti, J., Wood, S.J., Pantelis, C. (2009). Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res* 108, p. 104-113.
- Friston, K.J., Frith, C.D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 3(2), p. 89-97.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsely, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 2, p. 189-210.
- Garver, D.L., Holcomb, J.A., Christensen, J.D. (2005). Cerebral cortical gray expansion associated with two second-generation antipsychotics. *Biol Psychiatry* 58(1), p. 62-66.
- Glahn, D.C., Laird, A.R., Ellison-Wright, I., et autres (2008). Meta-Analysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis. *Biol Psychiatry* 64(9), p. 774-781.
- Giuliani, N.R., Calhoun, V.D., Pearlson, G.D., Francis, A., Buchanan, R.W. (2005). Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 74(2-3), p. 135-147.
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R. (1988). Probing prefrontal function in schizophrenia with neuropsychological paradigms. *Schizophr Bull* 14(2), p. 179-183.
- Ha, T.H., Youn, T., Ha, K.S., et autres (2004). Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Res* 132(3), p. 251-260.
- Hao, Y., Liu, Z., Jiang, T., Gong, G., Liu, H., Tan, L., Kuang, F., Xu, L., Yi, Y., Zhang, Z. (2006). White matter integrity of the whole brain is disrupted in first-episode schizophrenia. *Neuroreport* 17(1), p. 23-26.
- Hill, K., Mann, L., Laws, K.R., Stephenson, C.M., Nimmo-Smith, I., McKenna, P.J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia A meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 110(4), p. 243-256.
- Honea, R., Crow, T.J., Passingham, D., Mackay, C.E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 162(12), p. 2233-2245.

- Hulshoff Pol, H.E., Brans, R.G., van Haren, N.E., et autres (2004). Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55(2), p. 126-130.
- Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S. (2008). What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 34(2), p. 354-366.
- Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., Bertens, M.G., et autres (2002). Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159(2), p. 244-250.
- Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., Mandl, R.C., et autres (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58(12), p. 1118-1125.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2), p. 261-276.
- Kircher, T.T., Thienel, R. (2005). Functional brain imaging of symptoms and cognition in schizophrenia. *Prog Brain Res* 150, p. 299-308.
- Kubicki, M., McCarley, R.W., Shenton, M.E. (2005). Evidence for white matter abnormalities in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 18(2), p. 121-134.
- Kubicki, M., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et autres (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage* 17(4), p. 1711-1719.
- Kubicki, M., Westin, C.F., Maier, S.E., et autres (2002). Uncinate fasciculus findings in schizophrenia. A magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 159(5), p. 813-820.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A. (1999). Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 13(4), p. 358-371.
- Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., Johnstone, E.C. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 51(12), p. 1008-1011.
- Levesque, J., Eugene, F., Joanette, Y., et autres (2003). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry* 53(6), p. 502-510.
- Middleton, F.A., Strick, P.L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 21(2), p. 700-712.
- Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., et autres (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62(4), p. 361-370.
- Moore, H., Fadel, J., Sarter, M., Bruno, J.P. (1999). Role of accumbens and cortical dopamine receptors in the regulation of cortical acetylcholine release. *Neuroscience* 88(3), p. 811-822.
- Nagai, M., Kishi, K., Kato, S. (2007). Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *Eur Psychiatry* 22(6), p. 387-394.
- Pelletier, M., Bouthillier, A., Levesque, J., et autres (2003). Separate neural circuits for primary emotions? Brain activity during self-induced sadness and happiness in professional actors. *Neuroreport* 14(8), p. 1111-1116.

- Potvin, S., Stip, E., Roy, J.Y. (2005). *Hedonic dysfunctions in schizophrenia: l'ennui à la folie*. In Lang MV, ed. *Trends in Schizophrenia Research*. New York, Nova Science Publishers, p. 119-149.
- Ragland, J.D., Gur, R.C., Valdez, J.N., et autres (2005). Levels-of-processing effect on frontotemporal function in schizophrenia during word encoding and recognition. *Am J Psychiatry* 162(10), p. 1840-1848.
- Scherk, H., Falkai, P. (2006). Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry* 19(2), p. 145-150.
- Semkovska, M., Bedard, M.A., Stip, E. (2001). [Hypofrontality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives]. *Encephale* 27(5), p. 405-415.
- Sharp, F.R., Tomitaka, M., Bernaudin, M., Tomitaka, S. (2001). Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia? *Trends Neurosci* 24(6), p. 330-334.
- Sigmundsson, T., Suckling, J., Maier, M., et autres (2001). Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 158(2), p. 234-243.
- Snitz, B.E., MacDonald, A., 3rd, Cohen, J.D., Cho, R.Y., Becker, T., Carter, C.S. (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 162(12), p. 2322-2329.
- Sowell, E.R., Levitt, J., Thompson, P.M., et autres (2000). Brain abnormalities in early-onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance images. *Am J Psychiatry* 157(9), p. 1475-1484.
- Steen, R.G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R.M., Lieberman, J.A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 188, p. 510-518.
- Stip, E., Fahim, C., Liddle, P., et autres (2005). Neural correlates of sad feelings in schizophrenia with and without blunted affect. *Can J Psychiatry* 50(14), p. 909-917.
- Stip, E., Mancini-Marie, A., Fahim, C., Bentaleb, L.A., Letourneau, G., Potvin, S. (2008). Decrease in basal ganglia grey matter density associated with atypical antipsychotic treatment in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 103(1-3), p. 319-321.
- Suzuki, W.A. (2007). Making new memories: the role of the hippocampus in new associative learning. *Ann NY Acad Sci* 1097, p. 1-11.
- Tononi, G., Edelman, G.M. (2000). Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Res Brain Res Rev* 31(2-3), p. 391-400.
- Tost, H., Ende, G., Ruf, M., Henn, F.A., Meyer-Lindenberg, A. (2005). Functional imaging research in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 67, p. 95-118.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., et autres (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic

- anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15(1), p. 273-289.
- Velakoulis, D., Wood, S.J., Wong, M.T., et autres (2006). Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis. A magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry* 63(2), p. 139-149.
- Vita, A., De Peri, L. (2007). Hippocampal and amygdala volume reductions in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 190, p. 271.
- Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., Dieci, M. (2006). Brain morphology in first-episode schizophrenia. A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res* 82(1), p. 75-88.
- Vollenweider, F.X., Geyer, M.A. (2001). A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 56(5), p. 495-507.
- Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L.M., van Zijl, P.C., Mori, S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 230(1), p. 77-87.
- Walter, B., Blecker, C., Kirsch, P., Sammer, G., Schienle, A., Stark, R., Vaitl, D. (2003). *MARINA: An easy to use tool for the creation of Masks for Region of Interest Analyses*. New York, NY.
- Wilke, M., Kaufmann, C., Grabner, A., Putz, B., Wetter, T.C., Auer, D.P. (2001). Gray matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia. A statistical parametric mapping study. *Neuroimage* 13(5), p. 814-824.
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S., Murray, R.M., Bullmore, E.T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(1), p. 16-25.
- Zhou, S.Y., Suzuki, M., Hagino, H., et autres (2003). Decreased volume and increased asymmetry of the anterior limb of the internal capsule in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 54(4), p. 427-436.



## Chapitre 3

### UTILISATION DE L'IMAGERIE DU TENSEUR DE DIFFUSION COMME OUTIL PRÉDICTIF DE L'ISSUE CLINIQUE À COURT TERME CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UN PREMIER ÉPISODE DE PSYCHOSE

David Luck, Ridha Joobar, Ashok K. Malla  
et Martin Lepage

#### Introduction

L'élaboration de stratégies précoces de détection et de prédiction de l'évolution clinique de la psychose a mené à l'identification de divers marqueurs (par ex. cognitifs, neurobiologiques, psychosociaux, etc.). Jusqu'à récemment, l'issue clinique était déterminée un ou deux ans après le début de la pathologie, limitant ainsi l'ajustement des efforts thérapeutiques. Il est donc essentiel d'identifier les marqueurs de l'issue clinique lors des toutes premières phases de la psychose. À cet égard, Bodnar et autres (2008) ont identifié des marqueurs cognitifs précoces chez des patients présentant un premier épisode de psychose (PEP), avec des atteintes de la mémoire verbale et de la mémoire de travail plus importantes chez des patients ayant une issue clinique défavorable par rapport à ceux ayant une issue clinique favorable. Ces deux domaines cognitifs impliquent des régions cérébrales frontales et temporales (Eichenbaum, 2006; Jonides et autres, 2008; Spaniol et autres, 2009) considérées comme anatomiquement et fonctionnellement perturbées dans la psychose (Heckers, 2001; Harrison, 2004; Hill et autres, 2004; Glahn et autres, 2005 - pour revues). En comparaison, les connexions anatomiques entre ces régions ont été moins bien étudiées, malgré leurs implications théoriques (Friston and Frith, 1995; Davis et autres, 2003; Foucher and Luck, 2006; Lim, 2007). Jusqu'à récemment, l'étude de la substance blanche se réduisait aux études *post-mortem* ou à une évaluation coupe par coupe des données en IRM structurale, ce qui n'était pas sans limitations. *A contrario*, l'imagerie du tenseur de diffusion (ITD) permet une quantification non-invasive et *in vivo* de la microstructure de la substance blanche. Dans celle-ci, les mouvements des molécules d'eau sont restreints par divers composants tissulaires (par ex. membranes, manchon de myéline), rendant ainsi la diffusion anisotrope. L'anisotropie fractionnée (AF) est l'indice de l'intégrité de la substance blanche le plus communément utilisé, et refléterait l'organisation des fibres, ou l'intégrité de la myéline (Beaulieu, 2002). L'interprétation la plus commune de la réduction de l'AF est qu'elle serait le reflet d'une désorganisation axonale ou d'altérations des processus myélinisants. Grâce à la tractographie, il est possible de reconstituer précisément le faisceau de substance blanche dans son

ensemble, permettant ainsi de localiser plus précisément ses anomalies (Mori et autres, 1999). L'atteinte de l'intégrité de la substance blanche au cours de la psychose fut longtemps débattue, mais de récentes études ont montré que des patients chroniques présentent des atteintes plus sévères que les patients PEP (Price et autres, 2005; Szeszko et autres, 2005; Friedman et autres, 2008; Rosenberger et autres, 2008). De plus, des modifications de la substance blanche ont été constatées chez des personnes présentant un risque de psychose (Hoptman et autres, 2008; Munoz et autres, 2008; Karlsgodt et autres, 2009), ainsi que chez des parents sains (Hao et autres, 2009), suggérant que les atteintes de substance blanche peuvent apparaître avant l'entrée dans la psychose. Ces atteintes pourraient ainsi constituer un marqueur précoce de l'évolution clinique des patients PEP, la sévérité des atteintes de la substance blanche représentant un marqueur de la sévérité et de la persistance des symptômes psychotiques (Buchsbaum et autres, 2006; Ashtari et autres, 2007; Mitelman et autres, 2007; Seok et autres, 2007; Skelly et autres, 2008; Szeszko et autres, 2008; Volpe et autres, 2008).

L'objectif de cette étude était de déterminer si les modifications de l'intégrité de la substance blanche dans les principaux faisceaux fronto-temporaux pourraient être prédictives de l'évolution clinique à court terme de la psychose. De ce fait, les patients ayant une issue clinique défavorable présenteraient, dès les premiers stades de psychose, des modifications plus importantes que les patients ayant une issue clinique favorable. Cet article est une version écourtée d'une étude plus vaste (Luck et autres, 2011). Nous invitons les lecteurs à consulter l'étude publiée dans le *Journal of Psychiatric Research* pour plus de détails.

## Matériel et méthodes

### Sujets

Les données démographiques et cliniques sont présentées dans le Tableau 1. Tous les participants ont été engagés dans une étude longitudinale menée à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas de Montréal. Les patients PEP ont été recrutés et pris en charge via le programme PEPP-Montreal (Prevention and Early Intervention Program for Psychoses), un service d'intervention précoce spécialisé pour les jeunes adultes (14-30 ans) atteints d'un premier épisode de psychose non-traité. Quarante-quatre patients PEP ont participé à l'étude. Tous ont été diagnostiqués selon les critères du DSM-IV, basé sur un entretien structuré pour DSM-IV. Les diagnostics ont été établis à l'entrée dans le programme PEPP et confirmés un an plus tard par un consensus entre deux psychiatres confirmés. Parmi l'ensemble des patients PEP, 88 % ont reçu un diagnostic de schizophrénie, 3 % de troubles bipolaires et 9 % de troubles psychotiques non spécifiés. La sévérité des symptômes a été déterminée à l'aide de l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale; Kay et autres, 1987). Tous les patients, à l'exception de huit, ont reçu un traitement par antipsychotiques.

Tableau 1

**DONNÉES CLINIQUES ET SOCIODÉMOGRAPHIQUES  
DES PATIENTS EN PREMIER ÉPISODE DE PSYCHOSE  
(PEP) ET DES SUJETS TÉMOINS.**

**LES DONNÉES PRÉSENTÉES SONT LES MOYENNES  
(ET ERREURS-TYPES)**

CARACTÉRISTIQUES	PATIENTS PEP			TÉMOINS	ANALYSE	
	Groupe entier N = 44	FAV <sup>a</sup> N = 20	DEFAV <sup>f</sup> N = 24	N = 30	(P)	
					PEP <sup>es</sup> témoin	FAV <sup>es</sup> DEFAV
<i>CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES</i>						
Âge au moment du scan (années)	23,30 (0,46)	24,20 (0,57)	22,79 (0,75)	24,53 (0,52)	0,12	0,15
Sexe (H/F)	31/13	12/8	19/5	18/12	0,35	0,17
Latéralité <sup>a</sup>	82,77 (4,18)	85,03 (9,32)	80,10 (4,98)	93,48 (5,17)	0,13	0,63
Score SES parental <sup>b</sup>	3,43 (0,20)	3,42 (0,32)	3,71 (0,42)	3,43 (0,23)	0,76	0,54
QI <sup>c</sup>	95,51 (2,07)	99,14 (2,88)	91,13 (3,08)	110,25 (2,57)	< 0,001	0,06
<i>CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES</i>						
Durée de la psychose non traitée (jours)		104,61 (43,93)	37,49 (9,68)			0,12
Durée de la maladie (jours)		393,06 (64,03)	305,68 (53,34)			0,30
Symptômes positifs						
Entrée		25,52 (1,20)	25,69 (1,31)			0,93
6 mois		8,72 (0,59)	15,31 (0,93)			< 0,001
Symptômes négatifs						
Entrée		24,10 (3,46)	18,72 (3,64)			0,29
6 mois		10,16 (0,64)	17,31 (1,10)			< 0,001
Dose cumulée d'antipsychotiques <sup>d</sup> (mg/j)		699,84 (127,71)	641,54 (113,63)			0,73

a Edinburg Handedness Inventory.

b Hollingshead Parental Socio-Economic Status.

c Evaluated with the WAIS-III.

d Expressed in CPZ equivalent.

e Favorable

f Défavorable

L'évaluation des symptômes a été répétée six mois après l'évaluation initiale (que nous appellerons entrée) afin de déterminer l'issue clinique à court terme. Les patients ont été ainsi répartis en deux sous-groupes : un groupe avec une issue clinique favorable (FAV) et un groupe avec une issue clinique défavorable (DEFAY). Cette définition de l'issue clinique se base sur celle proposée par le Remission in Schizophrenia Working Group (Andreasen et autres, 2005). Une issue clinique favorable se définit par un score égal ou inférieur à trois pour chacun des huit items cardinaux de la PANSS (c'est-à-dire P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9) lors de l'évaluation à six mois.

Trente sujets témoins ont également été recrutés. Ils se voyaient exclus de l'étude s'ils rapportaient un désordre présent ou passé d'axe I, un trouble neurologique, un traumatisme crânien avec perte de connaissance, ou si un parent proche avait reçu un diagnostic psychiatrique. Les groupes de patients PEP et de sujets témoins ont été appariés en âge, sexe, latéralité, statut socio-économique parental, mais différaient significativement pour le QI.

L'étude a reçu l'approbation du comité d'éthique de la faculté de médecine de l'Université McGill. Préalablement à leur participation, les participants ont signé un consentement et ont reçu une indemnisation financière.

### Procédure d'acquisition des images IRM

Les images ITD et  $T_1$  ont été acquises sur un scanner Siemens Sonata 1,5T situé à l'Institut neurologique de Montréal (INM). Un coussin de mousse a été utilisé pour minimiser tout mouvement de la tête. La séance d'acquisition a débuté par un scan de localisation, suivi par l'acquisition des images  $T_1$  selon une orientation sagittale avec un gradient Echo Pulse Sequence. Les paramètres d'acquisition étaient les suivants : TR = 22 ms; TE = 9,2 ms; angle = 30°; FOV = 256 mm; résolution = 1x1x1 mm<sup>3</sup>. Enfin, des images ITD sur cerveau entier ont été acquises grâce à une séquence EPI (Echo Planar Imaging) parallèlement au plan commissural antéro-postérieur. Les gradients de diffusion furent appliqués dans 60 directions non collinéaires et non co-planaires ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ) avec une acquisition sans diffusion ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ).

### Analyses des données

#### Traitement des images

Les données ITD de chaque sujet ont d'abord été prétraitées grâce à un logiciel développé à l'INM (pour plus de détails, voir Luck et autres, 2011). Les cartes contenant les données d'AF ont été obtenues selon la méthode décrite par Basser (1995). Les faisceaux de substance blanche ont été reconstruits en utilisant la méthode FACT (Fiber Assistance by

Continuous Tracking). Les critères de terminaison utilisés ont été les suivants :  $AF < 0,20$  et un angle restrictif  $> 60^\circ$ .

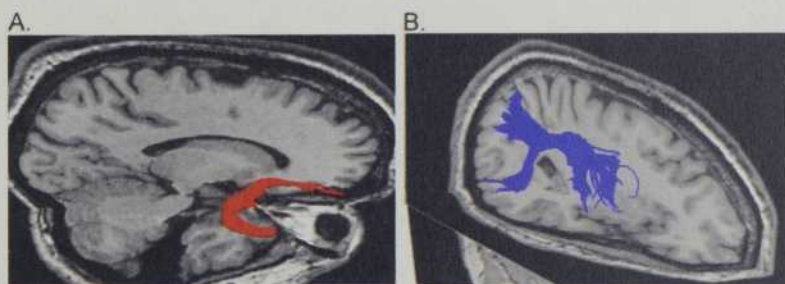
### Régions d'intérêt

Deux régions d'intérêt (RI) par faisceau ont été utilisées pour tracer les faisceaux unciné (UNC) et longitudinal supérieur (FLS). Toutes les RI ont été dessinées sur les cartes RVB et placées selon les travaux de Mori (Mori et autres, 2005; Wakana et autres, 2007); pour plus de détails voir Luck et autres (2011). Après avoir défini les RI, l'algorithme FACT a été appliqué de telle sorte que chaque fibre passant par les deux RI d'un même faisceau a été sélectionnée. Une illustration de la trajectoire des faisceaux est donnée à la Figure 1.

La localisation des RI peut être biaisée par la subjectivité de l'expérimentateur. Afin de valider la procédure de tractographie, la reproductibilité intra-évaluateur et inter-évaluateur a été estimée. La procédure a été répliquée deux fois par l'investigateur principal (DL) afin d'évaluer la reproductibilité intra-évaluateur et par deux autres personnes afin d'évaluer la reproductibilité inter-évaluateur. Les corrélations intra-évaluateurs et inter-évaluateurs, évaluées par le coefficient alpha de Cronbach, ont atteint au moins 0,84.

Figure 1

### REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DE LA RECONSTRUCTION DES FAISCEAUX UNCINÉ (A) ET LONGITUDINAL SUPÉRIEUR (B) CHEZ UN SUJET TÉMOIN



### Analyses statistiques

Les valeurs AF moyennes ont été utilisées comme mesure dépendante et les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistica 6. Les deux faisceaux (UNC et FLS) ont été analysés séparément, avec systématiquement le facteur groupe (Patients PEP *vs* Témoins) défini comme facteur inter-groupe et le facteur latéralité (Gauche *vs* Droite) comme facteur intra-groupe. Une analyse ultérieure a été conduite avec

le facteur issue clinique (FAV *vs* DEFAV) comme facteur inter-groupe et latéralité comme facteur intra-groupe.

Lorsque nécessaire, des comparaisons *post-hoc* furent effectuées à l'aide du test de Tukey (Tukey's Honestly Significantly Different, HSD). Pour toutes les analyses, les niveaux d'alpha ont été fixés à 0,005.

## Résultats

### Données cliniques et socio-démographiques dans les deux groupes de patients PEP

Les deux sous-groupes de patients PEP ne différaient pas significativement en âge, sexe, niveau socioéconomique parental, latéralité, et QI (voir tableau 1). Ils ne différaient pas non plus sur des critères cliniques comme la durée de la psychose non traitée, la durée de la maladie et la dose cumulée de neuroleptiques. À l'entrée, les deux sous-groupes ne différaient pas pour les symptômes positifs et négatifs. *A contrario*, les patients DEFAV avaient des symptômes positifs et négatifs plus importants que les patients FAV.

### Analyses générales des données DTI

Les données sont rapportées dans le tableau 2A.

#### ▪ UNC

L'ANOVA a révélé des valeurs AF inférieures chez les patients PEP par rapport aux sujets sains ( $F(1,72) = 7,47$ ;  $p = 0,008$ ). L'analyse a également montré que les valeurs globales sont plus importantes pour le faisceau droit que pour le faisceau gauche ( $F(1,72) = 9,86$ ;  $p = 0,002$ ). Enfin, l'analyse n'a montré aucune interaction groupe X latéralité ( $F(1,72) = 1,73$ ;  $p = 0,2$ ).

#### ▪ FLS

À l'instar de l'UNC, l'ANOVA a montré un effet significatif du facteur groupe ( $F(1,72) = 6,23$ ;  $p = 0,02$ ) avec des valeurs AF inférieures chez les patients PEP par rapport aux sujets sains. L'analyse a également révélé un effet significatif du facteur latéralité ( $F(1,72) = 63,70$ ;  $p < 0,001$ ) avec des valeurs globales plus importantes pour le faisceau gauche que pour le faisceau droit. Aucune interaction significative entre les facteurs groupe et latéralité ne fut révélée ( $F(1,50) = 0,70$ ;  $p = 0,41$ ).

### Issue clinique des patients PEP et données DTI

Les données sont rapportées dans le tableau 2B.

#### ▪ UNC

L'ANOVA a révélé que les patients DEFAV ont une valeur moyenne AF significativement moins élevée que les patients FAV ( $F(1,42) = 3,87$ ;  $p = 0,05$ ). Toutefois, il n'y avait aucun effet du facteur latéralité ( $F(1,42) = 1,62$ ;  $p = 0,21$ ), ni d'interaction avec le facteur groupe ( $F(1,42) = 0,09$ ;  $p = 0,77$ ).

#### ▪ FLS

À l'instar de l'UNC, l'ANOVA a révélé que les patients DEFAV ont une valeur moyenne AF significativement moins élevée que les patients FAV ( $F(1,42) = 5,01$ ;  $p = 0,03$ ). L'analyse a également révélé un effet significatif du facteur latéralité ( $F(1,42) = 21,08$ ;  $p < 0,001$ ), mais aucune interaction groupe x latéralité ( $F(1,42) = 0,01$ ;  $p = 0,92$ ).

Tableaux 2

### VALEURS MOYENNES D'AF (ET ERREURS-TYPES)

#### 2A

	PATIENTS PEP	TÉMOINS
UNC		
Gauche	0,34 (0,006)	0,36 (0,006)
Droit	0,35 (0,006)	0,38 (0,006)
FLS		
Gauche	0,40 (0,007)	0,43 (0,006)
Droit	0,38 (0,007)	0,41 (0,005)

#### 2B

	FAV	DEFAV
UNC		
Gauche	0,36 (0,009)	0,33 (0,008)
Droit	0,36 (0,01)	0,33 (0,008)
FLS		
Gauche	0,42 (0,01)	0,38 (0,01)
Droit	0,40 (0,01)	0,37 (0,009)

## Discussion

Grâce à la tractographie, notre étude a montré que les patients PEP présentent une valeur AF moins importante que les sujets sains dans les faisceaux UNC et FLS. Ces modifications de la substance blanche confirment les résultats de diverses études précédentes (Burns et autres, 2003; Kubicki et autres, 2005; Nakamura et autres, 2005; Mori et autres, 2007; Seok et autres, 2007; Shergill et autres, 2007; Price et autres, 2008; Seal et autres, 2008; Szeszko et autres, 2008), mais révèlent également l'existence d'atteintes microstructurales précoces de la substance blanche chez des patients atteints d'un premier épisode de psychose. De plus, notre étude a permis de montrer que les diminutions d'AF chez les patients PEP sont plus importantes pour les patients ayant une issue clinique défavorable que pour les patients ayant une issue clinique favorable. Ce résultat suggère que les atteintes précoces de la substance blanche pourraient constituer un marqueur précoce de l'issue clinique à court terme. L'UNC se compose de fibres connectant le lobe temporal médian (plus précisément l'amygdale et l'hippocampe) au cortex orbito-frontal (Kier et autres, 2004). Structurellement plus complexe, le FLS est composé de quatre parties distinctes interconnectant les régions préfrontales, pariétales et temporales (Makris et autres, 2005). De précédentes études ont mis en évidence des atteintes plus sévères dans ces régions chez des patients ayant une issue clinique défavorable aussi bien à court terme qu'à long terme (Mitelman et autres, 2007; Mitelman et autres, 2009). Ces atteintes de la substance grise peuvent, en retour, affecter l'intégrité de la substance blanche (Harrison, 1999; Kubicki et autres, 2002; Honea et autres, 2005; Neckelmann et autres, 2006; Williams, 2008), même si les mécanismes physio-pathologiques affectant l'issue clinique restent peu connus. De futures études seraient donc nécessaires afin de mieux comprendre la complexité des influences mutuelles des altérations cérébrales, et leur impact sur l'issue clinique.

Il a récemment été proposé que l'atteinte de l'intégrité de la substance blanche chez les patients psychotiques résulterait d'une perturbation des processus de myélinisation (Flynn et autres, 2003; Garver et autres, 2008; Winterer et autres, 2008). Chez la Souris, l'administration de neuroleptiques peut prévenir la démyélinisation, réduisant en conséquence les déficits de mémoire de travail (Xiao et autres, 2008). Il est intéressant de noter que cette fonction est un marqueur cognitif de l'issue clinique à court terme (Bodnar et autres, 2008). Il peut ainsi être suggéré que les valeurs AF supérieures chez les patients FAV, par rapport aux patients DEFAV, reflèteraient des atteintes de myéline moins importantes chez les patients FAV, ce qui autoriserait une meilleure réponse au traitement. Cependant cette explication reste hautement spéculative, dans la mesure où divers facteurs peuvent affecter la substance blanche (Basser and Jones, 2002). De plus amples recherches restent nécessaires pour mieux comprendre les relations entre l'expression des gènes impliqués dans la myélinisation et l'issue clinique.

En conclusion, nos résultats ont mis en évidence des atteintes de la connectivité fronto-temporale chez des patients ayant un PEP. De plus, ces

atteintes sont liées à l'issue clinique à court terme. Même si les mécanismes physiopathologiques déterminant la nature de l'issue clinique restent peu connus, certains arguments plaident en faveur d'une altération de l'expression de gènes impliqués dans les processus de myélinisation (McIntosh et autres, 2007; Konrad and Winterer, 2008; Winterer et autres, 2008). Il serait donc d'un grand intérêt de déterminer dans quelle mesure ces susceptibilités génétiques influencent l'issue clinique des patients psychotiques.

### Références bibliographiques

- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T. Jr., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus, *Am J Psychiatry* 162, p. 441-449.
- Ashtari, M., Cottone, J., Ardekani, B.A., Cervellione, K., Szeszko, P.R., Wu, J., Chen, S., Kumra, S. (2007). Disruption of white matter integrity in the inferior longitudinal fasciculus in adolescents with schizophrenia as revealed by fiber tractography, *Arch Gen Psychiatry* 64, p. 1270-1280.
- Basser, P.J. (1995). Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images, *NMR Biomed* 8, p. 333-344.
- Basser, P.J., Jones, D.K. (2002). Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review, *NMR Biomed* 15, p. 456-467.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system. A technical review, *NMR Biomed* 15, p. 435-455.
- Bodnar, M., Malla, A., Joobar, R., Lepage, M. (2008). Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis, *Br J Psychiatry* 193, p. 297-304.
- Buchsbaum, M.S., Schoenkecht, P., Torosjan, Y., Newmark, R., Chu, K.W., Mitelman, S., Brickman, A.M., Shihabuddin, L., Haznedar, M.M., Hazlett, E.A., Ahmed, S., Tang, C. (2006). Diffusion tensor imaging of frontal lobe white matter tracts in schizophrenia, *Ann Gen Psychiatry* 5, p. 19.
- Burns, J., Job, D., Bastin, M.E., Whalley, H., Macgillivray, T., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. (2003). Structural disconnectivity in schizophrenia. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study, *Br J Psychiatry* 182, p. 439-443.
- Davis, K.L., Stewart, D.G., Friedman, J.I., Buchsbaum, M., Harvey, P.D., Hof, P.R., Buxbaum, J., Haroutunian, V. (2003). White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction, *Arch Gen Psychiatry* 60, p. 443-456.
- Eichenbaum, H. (2006). Remembering: functional organization of the declarative memory system, *Curr Biol* 16, p. 643-645.
- Flynn, S.W., Lang, D.J., Mackay, A.L., Goghari, V., Vavasour, I.M., Whittall, K.P., Smith, G.N., Arango, V., Mann, J.J., Dwork, A.J., Falkai, P., Honer, W.G. (2003). Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins, *Mol Psychiatry* 8, p. 811-820.

- Foucher, J.R., Luck, D. (2006). Psychosis related to neurological conditions: pro and cons of the dis-/mis-connectivity models of schizophrenia, *Dialogues Clin Neurosci* 8, p. 17-27.
- Friedman, J.I., Tang, C., Carpenter, D., Buchsbaum, M., Schmeidler, J., Flanagan, L., Golembo, S., Kanellopoulou, I., Ng, J., Hof, P.R., Harvey, P.D., Tsopelas, N.D., Stewart, D., Davis, K.L. (2008). Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients, *Am J Psychiatry* 165, p. 1024-1032.
- Friston, K.J., Frith, C.D. (1995). Schizophrenia. A disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 3, p. 89-97.
- Garver, D.L., Holcomb, J.A., Christensen, J.D. (2008). Compromised myelin integrity during psychosis with repair during remission in drug-responding schizophrenia, *Int J Neuropsychopharmacol* 11, p. 49-61.
- Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., Velligan, D.L. (2005). Beyond hypofrontality. A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia, *Hum Brain Mapp* 25, p. 60-69.
- Hao, Y., Yan, Q., Liu, H., Xu, L., Xue, Z., Song, X., Kaneko, Y., Jiang, T., Liu, Z., Shan, B. (2009). Schizophrenia patients and their healthy siblings share disruption of white matter integrity in the left prefrontal cortex and the hippocampus but not the anterior cingulate cortex, *Schizophr Res* 114, p. 128-135.
- Harrison, P.J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation, *Brain* 122, p. 593-624.
- Harrison, P.J. (2004). The hippocampus in schizophrenia. A review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications, *Psychopharmacology (Berl)* 174, p. 151-162.
- Heckers, S. (2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia, *Hippocampus* 11, p. 520-528.
- Hill, K., Mann, L., Laws, K.R., Stephenson, C.M., Nimmo-Smith, I., McKenna, P.J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia. A meta-analysis of functional imaging studies, *Acta Psychiatr Scand* 110, p. 243-256.
- Honea, R., Crow, T.J., Passingham, D., Mackay, C.E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies, *Am J Psychiatry* 162, p. 2233-2245.
- Hoptman, M.J., Nierenberg, J., Bertisch, H.C., Catalano, D., Ardekani, B.A., Branch, C.A., DeLisi, L.E. (2008). A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia, *Schizophr Res* 106, p. 115-124.
- Jonides, J., Lewis, R.L., Nee, D.E., Lustig, C.A., Berman, M.G., Moore, K.S. (2008). The mind and brain of short-term memory, *Annu Rev Psychol* 59, p. 193-224.
- Karlsgodt, K.H., Niendam, T.A., Bearden, C.E., Cannon, T.D. (2009). White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis, *Biol Psychiatry* 66, p. 562-569.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia, *Schizophr Bull* 13, p. 261-276.

- Kier, E.L., Staib, L.H., Davis, L.M., Bronen, R.A. (2004). MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation, *AJNR Am J Neuroradiol* 25, p. 677-691.
- Konrad, A., Winterer, G. (2008). Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull* 34, p. 72-92.
- Kubicki, M., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W. (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia, *Neuroimage* 17, p. 1711-1719.
- Kubicki, M., Park, H., Westin, C.F., Nestor, P.G., Mulkern, R.V., Maier, S.E., Niznikiewicz, M., Connor, E.E., Levitt, J.J., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., Shenton, M.E. (2005). DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity, *Neuroimage* 26, p. 1109-1118.
- Lim, K.O. (2007). Connections in schizophrenia, *Am J Psychiatry* 164, p. 995-998.
- Luck, D., Buchy, L., Czechowska, Y., Bodnar, M., Pike, G.B., Campbell, J.S.W., Achim, A., Malla, A., Joober, R., Lepage, M. (2011). Fronto-temporal disconnectivity and clinical short-term outcome in first episode psychosis. A DTI-tractography study, *J Psychiatric Res* 45, p. 369-377.
- Makris, N., Kennedy, D.N., McInerney, S., Sorensen, A.G., Wang, R., Caviness, V.S., Pandya, D.N. (2005). Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans. A quantitative, in vivo, DT-MRI study, *Cereb Cortex* 15, p. 854-869.
- McIntosh, A.M., Moorhead, T.W., Job, D., Lymer, G.K., Munoz, M.S., McKirdy, J., Sussmann, J.E., Baig, B.J., Bastin, M.E., Porteous, D., Evans, K.L., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., Hall, J. (2007). The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity, *Mol Psychiatry* 13, p. 1054-1059.
- Mitelman, S.A., Brickman, A.M., Shihabuddin, L., Newmark, R.E., Hazlett, E.A., Haznedar, M.M., Buchsbaum, M.S. (2007). A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia, *Neuroimage* 37, p. 449-462.
- Mitelman, S.A., Canfield, E.L., Newmark, R.E., Brickman, A.M., Torosjan, Y., Chu, K.W., Hazlett, E.A., Haznedar, M.M., Shihabuddin, L., Buchsbaum, M.S. (2009). Longitudinal Assessment of Gray and White Matter in Chronic Schizophrenia. A Combined Diffusion-Tensor and Structural Magnetic Resonance Imaging Study, *Open Neuroimag J* 3, p. 31-47.
- Mori, S., Crain, B.J., Chacko, V.P., van Zijl, P.C. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging, *Ann Neurol* 45, p. 265-269.
- Mori, S., Wakana, S., Nague-Poetscher, L.M., van Zijl, P.C. (2005). *MRI Atlas of Human White Matter*, Amsterdam.
- Mori, T., Ohnishi, T., Hashimoto, R., Nemoto, K., Moriguchi, Y., Noguchi, H., Nakabayashi, T., Hori, H., Harada, S., Saitoh, O., Matsuda, H., Kunugi, H. (2007). Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging, *Psychiatry Res* 154, p. 133-145.

- Munoz, M.S., Lymer, G.K., Bastin, M.E., Marjoram, D., Job, D.E., Moorhead, T.W., Owens, D.G., Johnstone, E.C., McIntosh, A.M., Lawrie, S.M. (2008). A diffusion tensor MRI study of white matter integrity in subjects at high genetic risk of schizophrenia, *Schizophr Res* 106, p. 132-139.
- Nakamura, M., McCarley, R.W., Kubicki, M., Dickey, C.C., Niznikiewicz, M.A., Voglmaier, M.M., Seidman, L.J., Maier, S.E., Westin, C.F., Kikinis, R., Shenton, M.E. (2005). Fronto-temporal disconnectivity in schizotypal personality disorder. A diffusion tensor imaging study, *Biol Psychiatry* 58, p. 468-478.
- Neckelmann, G., Specht, K., Lund, A., Erslund, L., Smievoll, A.I., Neckelmann, D., Hugdahl, K. (2006). Mr morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations, *Int J Neurosci* 116, p. 9-23.
- Price, G., Bagary, M.S., Cercignani, M., Altmann, D.R., Ron, M.A. (2005). The corpus callosum in first episode schizophrenia. A diffusion tensor imaging study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, p. 585-587.
- Price, G., Cercignani, M., Parker, G.J., Altmann, D.R., Barnes, T.R., Barker, G.J., Joyce, E.M., Ron, M.A. (2008). White matter tracts in first-episode psychosis. A DTI tractography study of the uncinate fasciculus, *Neuroimage* 39, p. 949-955.
- Rosenberger, G., Kubicki, M., Nestor, P.G., Connor, E., Bushnell, G.B., Markant, D., Niznikiewicz, M., Westin, C.F., Kikinis, R., Saykin, J., McCarley, R.W., Shenton, M.E. (2008). Age-related deficits in fronto-temporal connections in schizophrenia. A diffusion tensor imaging study, *Schizophr Res* 102, p. 181-188.
- Seal, M.L., Yucel, M., Fornito, A., Wood, S.J., Harrison, B.J., Walterfang, M., Pell, G.S., Pantelis, C. (2008). Abnormal white matter microstructure in schizophrenia. A voxelwise analysis of axial and radial diffusivity, *Schizophr Res* 101, p. 106-110.
- Seok, J.H., Park, H.J., Chun, J.W., Lee, S.K., Cho, H.S., Kwon, J.S., Kim, J.J. (2007). White matter abnormalities associated with auditory hallucinations in schizophrenia: a combined study of voxel-based analyses of diffusion tensor imaging and structural magnetic resonance imaging, *Psychiatry Res* 156, p. 93-104.
- Shergill, S.S., Kanaan, R.A., Chitnis, X.A., O'Daly, O., Jones, D.K., Frangou, S., Williams, S.C., Howard, R.J., Barker, G.J., Murray, R.M., McGuire, P. (2007). A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia, *Am J Psychiatry* 164, p. 467-473.
- Skelly, L.R., Calhoun, V., Meda, S.A., Kim, J., Mathalon, D.H., Pearlson, G.D. (2008). Diffusion tensor imaging in schizophrenia: relationship to symptoms, *Schizophr Res* 98, p. 157-162.
- Spaniol, J., Davidson, P.S., Kim, A.S., Han, H., Moscovitch, M., Grady, C.L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation, *Neuropsychologia* 47, p. 1765-1779.

- Szeszko, P.R., Ardekani, B.A., Ashtari, M., Kumra, S., Robinson, D.G., Sevy, S., Gunduz-Bruce, H., Malhotra, A.K., Kane, J.M., Bilder, R.M., Lim, K.O. (2005). White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder. A diffusion tensor imaging study, *Am J Psychiatry* 162, p. 602-605.
- Szeszko, P.R., Robinson, D.G., Ashtari, M., Vogel, J., Betensky, J., Sevy, S., Ardekani, B.A., Lencz, T., Malhotra, A.K., McCormack, J., Miller, R., Lim, K.O., Gunduz-Bruce, H., Kane, J.M., Bilder, R.M. (2008). Clinical and Neuropsychological Correlates of White Matter Abnormalities in Recent Onset Schizophrenia, *Neuropsychopharmacology* 33, p. 976-984.
- Volpe, U., Federspiel, A., Mucci, A., Dierks, T., Frank, A., Wahlund, L.O., Galderisi, S., Maj, M. (2008). Cerebral connectivity and psychotic personality traits. A diffusion tensor imaging study, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258, p. 292-299.
- Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M.M., Fallon, J.H., Perry, M., Gollub, R.L., Hua, K., Zhang, J., Jiang, H., Dubey, P., Blitz, A., van, Z.P., Mori, S. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter, *Neuroimage* 36, p. 630-644.
- Williams, L.M. (2008). Voxel-based morphometry in schizophrenia: implications for neurodevelopmental connectivity models, cognition and affect, *Expert Rev Neurother* 8, p. 1049-1065.
- Winterer, G., Konrad, A., Vucurevic, G., Musso, F., Stoeter, P., Dahmen, N. (2008). Association of 5' end neuregulin-1 (NRG1) gene variation with subcortical medial frontal microstructure in humans, *Neuroimage* 40, p. 712-718.
- Xiao, L., Xu, H., Zhang, Y., Wei, Z., He, J., Jiang, W., Li, X., Dyck, L.E., Devon, R.M., Deng, Y., Li, X.M. (2008). Quetiapine facilitates oligodendrocyte development and prevents mice from myelin breakdown and behavioral changes, *Mol Psychiatry* 13, p. 697-708.



## Chapitre 4

### NEURO-IMAGERIE DU RÔLE FONCTIONNEL DU CERVELET DANS LA SCHIZOPHRÉNIE : UNE REVUE DE LITTÉRATURE

*Ovidiu Lungu, Samuel Laventure, Karen Debas,  
Sébastien Proulx et Marc Barakat*

Dans les dernières années, il y a eu une augmentation du nombre d'études en neuro-imagerie qui démontrent des changements fonctionnels et structurels dans le cervelet chez les patients schizophrènes. Malgré ces constatations, le rôle fonctionnel du cervelet dans la schizophrénie reste largement méconnu. Ici, nous avons passé en revue 234 études de neuro-imagerie fonctionnelle de 1997 à 2010, comprenant au moins un groupe de patients schizophrènes. Dans chaque étude, nous avons évalué la fréquence d'apparition du cervelet dans ces études en fonction du type de tâches effectuées par les sujets. Les résultats démontrent que le cervelet est présent dans environ 40 % de ces articles, avec une fréquence plus élevée dans les tâches cognitives et exécutives que dans les tâches langagières. Nous avons aussi constaté que parmi les contrastes démontrant des différences entre les groupes de patients schizophrènes et les sujets sains, deux tiers de ceux-ci étaient en faveur de sujets sains, suggérant une hypoactivation générale chez les patients schizophrènes dans le cervelet, similairement aux hypoactivations préfrontales (hypofrontalité) soulevées dans la littérature. L'hypoactivation cérébelleuse semble principalement provenir des différences de groupes durant les tâches cognitives et exécutives et prend une forme en U inversé à travers des catégories d'âge. De plus, nous avons constaté que la majorité des hypoactivations se retrouvent dans la partie médiane du lobe antérieur et des hémisphères latéraux (lobules IV-V) du cervelet. En conclusion, notre étude suggère un rôle fonctionnel important du cervelet dans la schizophrénie, principalement dans les domaines cognitifs et exécutifs, et souligne du fait même l'importance de toujours inclure cette structure dans l'acquisition et l'analyse de futures études en neuro-imagerie chez les schizophrènes.

R  
É  
S  
U  
M  
É

## Introduction

Le cervelet est traditionnellement associé au système moteur et on lui attribue un rôle dans bon nombre de fonctions, telles que l'équilibre, le contrôle des mouvements volontaires ou l'apprentissage d'habiletés motrices. Cependant, un nombre grandissant d'études suggère des implications importantes dans des fonctions cognitives de plus haut niveau. Par exemple, il a été démontré que la cognition ainsi que la régulation émotionnelle étaient affectées chez des patients atteints de maladies vasculaires ou dégénératives du cervelet (Riva et Giorgi, 2000; Schmahmann, 2004). De plus, des études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont montré des activations hémodynamiques dans le cervelet lors de tâches d'analyses visuo-spatiales, d'apprentissage, de langage et de mémoire de travail (Desmond et autres, 1998; Stoodley et Schmahmann, 2009). Cet éventail de fonctions auxquelles le cervelet semble participer peut s'expliquer par le fait que celui-ci traite de l'information provenant de régions corticales fonctionnellement hétérogènes. En effet, les portes d'entrées (*inputs*) et de sorties (*outputs*) du cervelet sont connectées avec les cortex préfrontal, pariétal, sensoriel, moteur et pré-moteur (Asanuma et autres, 1983; Stanton et autres, 1988; Middleton et Strick, 1994), formant un réseau cortico-cérébelleux bien placé pour remplir un rôle important dans la cognition. Considérant cette connectivité particulière et l'implication probable du cervelet dans la cognition, il est aisé de penser que des dysfonctions cérébelleuses pourraient sous-tendre une variété de symptômes psychiatriques, que l'on retrouve dans la schizophrénie par exemple. Les conclusions de plusieurs études tendent à converger vers une telle hypothèse.

Ainsi, investiguant le phénomène des hallucinations chez des patients schizophrènes grâce à une tâche de contrôle du discours intérieur et à l'IRMf, une équipe de chercheurs a mis en évidence une moins grande activation hémodynamique chez les patients par rapport aux sujets sains (hypoactivation) au niveau du réseau cortico-sous-cortical comprenant entre autres le cortex cérébelleux postérieur (Shergill et autres, 2000; Shergill et autres, 2003). Un même constat d'hypoactivation dans le cervelet a été fait dans deux études d'IRMf se penchant sur le désordre de la pensée formelle (dont la symptomatologie comprend délire et langage pauvre et incohérent) (Kircher et autres, 2001a; Kircher et autres, 2001b). De plus, lors de tâches de reconnaissance d'émotions, des activations liées à la tâche ainsi que des hypoactivations ont été rapportées dans différentes études impliquant des patients schizophrènes avec émoussement affectif (Andreasen et autres, 1998; Paradiso et autres, 2003; Takahashi et autres, 2004; Stip et autres, 2005).

En plus des différences structurelles soulignées par plusieurs équipes de chercheurs (Katsetos et autres, 1997; Bottner et autres, 2005; Abbott et Bustillo, 2006), il semblerait que le cervelet jouerait aussi un rôle dans les symptômes neurologiques, ainsi que dans les dysfonctions cognitives reliées à la schizophrénie. Les signes neurologiques légers (SNL) ou *neurological soft signs*, qui sont reconnus comme étant prédominants chez les patients de

première épisode non traités, ont également attiré l'attention des chercheurs (Dazzan et Murray, 2002; Bachmann et autres, 2005; Prikryl et autres, 2007; Thomann et autres, 2009a). Ainsi, plusieurs symptômes compris dans les SNL tels que ceux reliés à la posture (Marvel et autres, 2004), à différentes tâches motrices (Fitzgerald et autres, 2002) ou à la prédiction sensorielle (Shergill et autres, 2005) ont pu être liés à un dysfonctionnement du cervelet. Plus intéressant encore, les patients schizophrènes avec SNL d'origine cérébelleuse souffrent d'un nombre plus important de symptômes négatifs, d'un moins bon fonctionnement social pré-morbide et d'un volume cérébelleux total plus petit comparé aux patients sans SNL cérébelleux (Ho et autres, 2004). Considérés dans leur ensemble, et malgré un nombre encore limité d'études sur les SNL et le cervelet, ces résultats tendent à suggérer un rôle central du cervelet dans la symptomatologie psychiatrique et neurologique de la schizophrénie.

D'autre part, un nombre important de découvertes établit un lien entre le cervelet et la schizophrénie au niveau cognitif. De façon générale, il apparaît que le cervelet joue un certain rôle dans la cognition globale, telle que mesurée par le QI chez des sujets sains et des patients schizophrènes (Antonova et autres, 2004). Plus précisément, lorsque l'on compare les capacités attentionnelles de patients à ceux de sujets sains, on note une augmentation de l'activation cérébelleuse lors de tâches de détection visuelle (*visual oddball detection*) (Eyler et autres, 2004) et une diminution de l'activation cérébelleuse lors de tâches de détection auditive (*auditory oddball detection*) (Kiehl et autres, 2005). L'augmentation de l'activité durant la tâche visuelle pourrait s'expliquer par une plus forte demande d'un réseau attentionnel défectueux (Picard et autres, 2008), alors que la diminution de l'activité lors de la tâche auditive pourrait être due à un rôle différentiel du cervelet selon le mode sensoriel (Pivik, 1991). Toujours dans le sens d'un rôle cognitif du cervelet, les études démontrant l'implication de ce dernier dans la mémoire sont nombreuses. Bien que les résultats sur la mémoire non déclarative (Hofer et autres, 2001) et procédurale (Bigelow et autres, 2006) sont peu concluants pour le moment, d'autres groupes ont mis en évidence des hypoactivations cérébelleuses dans des tâches de mémoire de travail (Schlosser et autres, 2003; Kindermann et autres, 2004; Mendrek et autres, 2004; Mendrek et autres, 2005). De plus, au niveau de la mémoire épisodique, des augmentations d'activations cérébelleuses lors de l'encodage de mots (Ragland et autres, 2001; Ragland et autres, 2005) ainsi que lors du rappel par reconnaissance ont été rapportées chez des patients (Crespo-Facorro et autres, 2001) et chez des sujets apparentés (Whyte et autres, 2006).

Plusieurs modèles fonctionnels tentent d'expliquer le rôle du cervelet. Entre autres, il a été suggéré que le cervelet orienterait les ressources attentionnelles (Courchesne et Allen, 1997), jouerait un rôle dans l'apprentissage moteur et cognitif en tant que détecteur d'erreur (Wolpert et Kawato, 1998; Ravizza et autres, 2006), ou dans l'ajustement anticipatoire dans des contextes ou états donnés (Houk et autres, 1996). D'ailleurs, ces différentes fonctions sont habituellement déficitaires chez les patients schizophrènes. Dans cette ligne de pensée, Andreasen a suggéré l'hypothèse

d'une « dysmétrie cognitive » intrinsèque à la maladie et expliquant une variété de symptômes. Cette théorie réfère à une difficulté du réseau cortico-cérébello-thalamo-cortical à répondre, prioriser, traiter et coordonner l'information (Andreasen et autres, 1998). De plus en plus d'études tendent à démontrer cette implication du cervelet au niveau des symptômes d'origine cognitive. Ainsi, il semble que le rôle du cervelet dans la symptomatologie de la schizophrénie ne soit pas encore bien compris et qu'il est possiblement sous-estimé. Cette étude a donc pour objectif de préciser le rôle du cervelet dans la schizophrénie, étant donné que l'implication du cervelet dans la symptomatologie est certainement mésestimée et reste peu connue, par une revue pseudo-systématique des études d'IRMf chez les schizophrènes à ce jour. Elle vise par ailleurs à mettre en lumière la distribution de ces études selon les différentes tâches cognitives, et enfin à dresser une carte anatomique des activations cérébelleuses qui y sont relevées.

## Méthode

Des recherches bibliographiques successives ont été menées à travers les résumés indexés dans *PubMed*. Tout d'abord, les mots-clés *schizophrenia* ET *imaging* ont permis de constituer une première base comprenant 4623 articles. Une seconde sélection utilisant les mots-clés *functional* OU *fMRI* a réduit celle-ci à 1785 articles. L'analyse rapide des résumés a permis de ne garder que les articles utilisant l'IRMf et rédigés en anglais, tout en excluant les méta-analyses. Les 472 articles restants ont été répartis équitablement entre les co-auteurs, qui en ont extrait les informations pertinentes, en éliminant ceux qui ne rapportaient pas les détails de l'acquisition en imagerie, n'utilisaient pas le signal BOLD et le modèle général linéaire pour extraire les foyers d'activation, ainsi que ceux qui excluaient le cervelet au niveau de l'acquisition ou de l'analyse. Les articles sans sujets schizophrènes ou qui comprenaient moins de six sujets par groupe ont également été exclus. Au final, 234 articles ont été retenus pour les analyses présentées ci-dessous.

De ces articles, nous avons extrait l'incidence générale de l'activité du cervelet, définie par un pic d'activation statistiquement significatif dans un contraste fonctionnel (par ex. condition A > ligne de base, condition A > B, etc.) ou une comparaison de groupes. De plus, les tâches utilisées ont été classées en six catégories selon les habiletés ciblées dans chaque article sélectionné (perceptuelles, motrices, cognitives, émotionnelles, exécutives et langagières). Ceci a permis de calculer l'incidence de l'activité cérébelleuse spécifique à chaque type de tâche. Par la suite, les activités cérébelleuses provenant de comparaisons de groupes (entre sujets schizophrènes et sujets sains) ont été subdivisées en deux catégories : l'hyperactivation lorsque les patients schizophrènes montraient une plus grande activité que celle des sujets témoins, et l'hypoactivation dans le cas contraire. Les proportions d'hypoactivations et d'hyperactivations ont ainsi été calculées pour chaque type de tâche et chaque tranche d'âge des sujets schizophrènes (déterminées selon la répartition quartile de la variable « âge » afin de préserver un nombre égal d'études dans chaque catégorie d'âge).

Les coordonnées d'activités cérébelleuses relevées par comparaison de groupes ont été utilisées pour visualiser les distributions anatomiques des hypoactivations et hyperactivations en fonction du type de tâche. En se basant sur l'ouvrage *MRI Atlas of the Human Cerebellum* (Schmahmann et autres, 2000), les différents marqueurs ont été placés sur une représentation aplatie du cervelet, constituée d'une vue supérieure et déroulée de celui-ci, plaçant le vermis dans un plan bidimensionnel.

Malgré l'orientation principalement descriptive de ce travail, des tests de chi-carré ont été utilisés pour comparer certaines distributions statistiques entre elles (par ex. deux types de tâches).

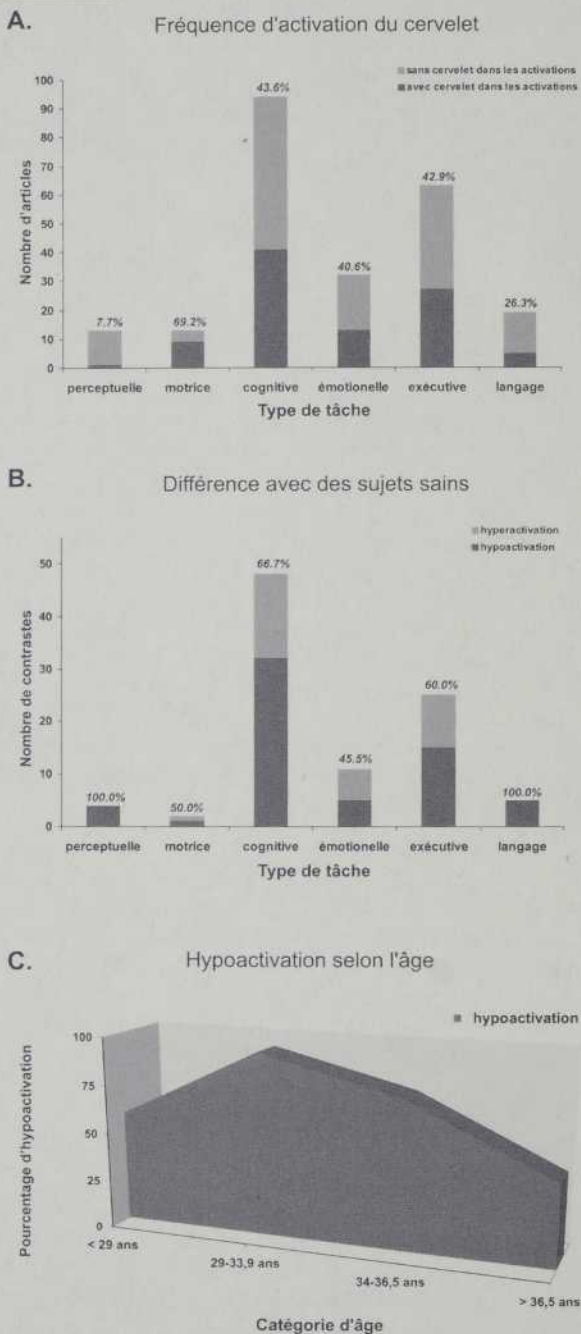
## Résultats

Les 234 articles retenus couvrent une période s'étendant de 1997 à août 2010, dont seuls 23,6 % ont été publiés avant 2006. Parmi tous ces articles, 96 d'entre eux rapportent au moins une activation au niveau du cervelet, dans un contraste fonctionnel ou de groupes, pour une incidence globale de 40,9 %. Afin de mieux caractériser la répartition de ces activations à travers les différents types de tâches, la figure 1A montre le nombre total d'articles pour chaque type de tâches, ainsi que le nombre et l'incidence des articles ayant montré une activation du cervelet pour chacun d'eux. De façon générale, 5,5 % des articles utilisent des tâches perceptuelles, 6 % des tâches motrices, 40 % des tâches cognitives, 13,6 % des tâches émotionnelles, 26,8 % des tâches exécutives et 8,1 % des tâches linguistiques. Le nombre d'activités du cervelet ne semble pas suivre la distribution selon les tâches utilisées. En effet, presque 70 % des articles utilisant des tâches motrices rapportent de l'activité cérébelleuse, tandis qu'une telle activité n'est rapportée que dans 7,7 % et 26,3 % de ceux utilisant respectivement les tâches perceptuelles et linguistiques. Les études explorant les sphères émotionnelle, cognitive et exécutive montrent une incidence d'activité cérébelleuse identique à l'incidence globale (40,6 %, 43,6 % et 42,9 % respectivement).

Considérant le rôle classiquement reconnu du cervelet dans la fonction motrice, il n'est pas surprenant ici d'observer une plus grande incidence d'activité cérébelleuse pour les tâches motrices, ainsi qu'une plus petite incidence pour les tâches perceptuelles. Cependant, et en tenant compte de certaines études antérieures (De Smet et autres, 2007; Murdoch, 2010), d'autres résultats nous apparaissent plus surprenants. En effet, nous observons une plus faible incidence d'activité du cervelet dans les tâches linguistiques par comparaison aux tâches cognitives, émotionnelles ou exécutives. Des tests de chi-carré ont montré que la fréquence d'activité dans le cervelet est significativement plus élevée pour les tâches cognitives ( $\chi^2 = 13,10$ ;  $df = 1$ ,  $p < 0,01$ ) et exécutives ( $\chi^2 = 7,99$ ;  $df = 1$ ,  $p < 0,01$ ) que pour les tâches linguistiques.

Par ailleurs, lorsque tous les contrastes sont pris en compte ( $n = 211$ ), 48 % mettent en évidence des différences entre les groupes de sujets schizophrènes et les sujets sains. Parmi ceux-ci, 65,3 % montrent une hypoactivité et 34,7 % une hyperactivité, ce qui constitue un biais

Figure 1

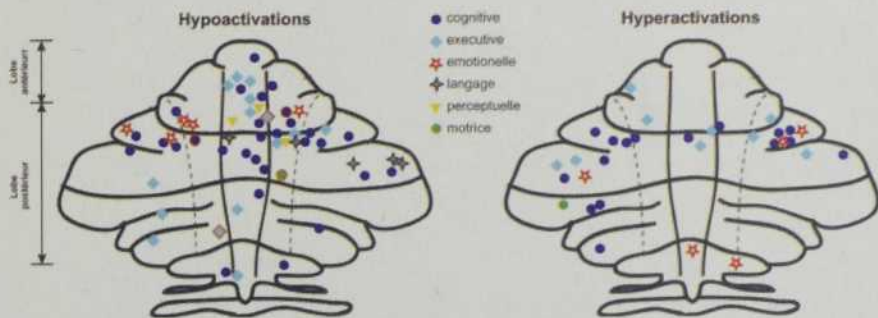


significatif vers l'hypoactivation tel que révélé par le test du chi-carré ( $\chi^2 = 8,85; df = 1, p < 0,01$ ). La figure 1B illustre la distribution des différences entre les groupes à travers les types de tâches, ainsi que la proportion d'hypoactivation pour chacun d'entre eux. Malgré le faible nombre de contrastes relevés pour les tâches perceptuelles et linguistiques, on y relève 100 % d'hypoactivation. Pour les catégories restantes, les tests du chi-carré montrent une proportion d'hypoactivation significativement supérieure à 50 % dans la catégorie cognitive uniquement ( $\chi^2 = 5,33; df = 1, p < 0,05$ ), alors que les autres catégories montrent des distributions qui ne sont pas significativement différentes de 50 %.

La figure 1C met en évidence la répartition des hypoactivations selon l'âge des sujets. Le test du chi-carré montre une dominance significative des hypoactivations pour les deux catégories d'âge médian ( $\chi^2 = 13,23; df = 1, p < 0,01$  pour la catégorie [29 - 33,9] ans, et  $\chi^2 = 4,76; df = 1, p < 0,05$  pour la catégorie [34 - 36,5] ans). De plus, les tests du chi-carré montrent que la proportion d'hypoactivation dans la seconde catégorie d'âge est significativement plus élevée que dans celle des catégories extrêmes ( $< 29$  et  $> 36,5$  ans), tandis que la proportion d'hypoactivation dans la troisième catégorie est plus grande que dans celle de la dernière catégorie ( $> 36,5$  ans) ( $p < 0,01$  pour toutes les comparaisons).

La figure 2 montre la répartition anatomique des hypoactivations et hyperactivations pour les six catégories de tâches. À première vue, les hypoactivations semblent prédominer dans la partie médiale du lobe antérieur et dans les lobules IV et V bilatéralement. À l'exception de quatre contrastes, la majorité des hyperactivations ont été observées dans le cortex cérébelleux, et non dans les noyaux.

Figure 2



## Discussion

Les résultats de cette étude mettent en évidence une prédominance relative de l'activité cérébelleuse dans les articles utilisant des tâches motrices par comparaison à ceux utilisant les autres types de tâches, en accord avec le rôle moteur classiquement attribué au cervelet. D'autre part, l'activité du cervelet est moins fréquemment rapportée dans les articles utilisant des tâches linguistiques, comparativement à ceux utilisant des tâches cognitives, émotionnelles ou exécutives. Ce dernier résultat va à l'encontre du courant actuel, appuyé autant par des études du fonctionnement normal que pathologique, et suggérant un rôle « linguistique » au cervelet (De Smet et autres, 2007; Murdoch, 2010; pour revues). Ceci dit, la contribution exacte du cervelet dans ce domaine n'est pas encore clairement établie, tel que le suggèrent certains auteurs (De Smet et autres, 2007), et le nombre d'articles explorant le rôle spécifique du cervelet dans les perturbations linguistiques chez les schizophrènes est encore assez réduit (Walter et Joanette, 2007; pour revue).

Presque la moitié des contrastes montrent des différences de groupes mettant en évidence principalement une hypoactivation du cervelet chez les sujets schizophrènes. Notons toutefois que les hypoactivations constituent la totalité des différences de groupe relevées dans les tâches linguistiques et perceptives, malgré le faible nombre d'articles utilisant ce type de tâches. Ceci est cohérent avec les études antérieures qui rapportent une diminution de l'activité cérébelleuse chez les sujets schizophrènes comparativement à des sujets sains pendant l'exécution d'une tâche de traitement visuel d'objets (Sehatpour et autres, 2010), ou de perception audio-visuelle de stimuli (Surguladze et autres, 2001). Ceci suggère que les dysfonctions liées au langage chez les schizophrènes pourraient être une conséquence de ces perturbations du traitement d'informations visuelles et auditives.

L'hypoactivation cérébelleuse est la plus marquée dans les tâches cognitives (présente dans plus de 60 % des contrastes de groupes), tâches qui sont par ailleurs les plus fréquemment étudiées (représentent plus de 40 % du total des articles sélectionnés). Ces résultats confirment une fois de plus le rôle prépondérant du cervelet dans la physiopathologie des troubles cognitifs présents dans la schizophrénie, tel que proposé initialement par Bleuer (Bleuer, 1924), et corroboré ultérieurement par les techniques modernes de neuro-imagerie (Ragland et autres, 2007). Ils nous poussent d'ailleurs à remettre en question le véritable rôle du cervelet, classiquement considéré comme une structure « motrice ». Reste à savoir si l'hypoactivation du cervelet dans la schizophrénie est simplement une conséquence de l'hypoactivation d'autres régions du cerveau, comme le cortex frontal en particulier, ou si elle apparaîtrait simultanément avec celle-ci. Il est clair que nos analyses ne permettent pas de répondre à cette question, et les deux hypothèses restent tout à fait valables. Nous savons par exemple que les signes neurologiques légers, incluant des déficits sensoriels et moteurs légers, peuvent être présents chez les patients schizophrènes présentant un premier épisode psychotique, et corréler

avec une réduction de la densité des substances grise et blanche dans les régions frontales ainsi que dans le cervelet (Thomann et autres, 2009b). Ceci suggère une détérioration générale affectant le cerveau de façon globale et simultanée dans la schizophrénie. D'autre part, des études datant des années 1970 suggèrent que le gradient fronto-postérieur de flux sanguin au repos, normalement constitué d'un flux plus important dans les régions frontales que postérieures, est diminué et même parfois inversé chez les patients schizophrènes comparativement à des sujets sains (Ingvar et Franzen, 1974; Volkow et autres, 1987). Cette hypofrontalité est rapportée dans plusieurs études qui ont utilisé des tâches mettant en activité le lobe frontal chez les schizophrènes (voir : attention, mémoire de travail, contrôle cognitif, exécutif, etc.) (Ragland et autres, 2007). Cependant, que l'hypoactivité du cervelet observée à travers notre étude soit simultanée ou subséquente à l'hypofrontalité, il reste qu'elle est associée à des perturbations des fonctions cognitives dans la schizophrénie.

Le résultat le plus intéressant de cette étude concerne probablement l'évolution de l'incidence de l'hypoactivation cérébelleuse avec l'âge. En effet, les deux catégories médianes d'âges (de 29 à 36 ans) semblent montrer la plus grande hypoactivation du cervelet par rapport aux sujets sains. Ces résultats suggèrent qu'il existe une progression de l'hypoactivation au cours du temps, se présentant en forme de U inversé. Cette observation pourrait supporter l'hypothèse que l'hypoactivation cérébelleuse est subséquente à l'hypofrontalité, et que le dysfonctionnement progresse avec le temps des régions cérébrales antérieures vers les régions plus postérieures pour atteindre le cervelet plus tard au cours de la phase aiguë de la maladie. La réduction de l'hypoactivation dans le dernier groupe d'âge pourrait être due à un potentiel dysfonctionnement du cervelet lié à l'âge des sujets sains (Reuter-Lorenz, 2002). Nous reconnaissons que ce genre d'analyse de l'effet de l'âge des patients aurait besoin de tenir compte de l'effet confondant de l'âge d'apparition de la maladie, de sa durée, ainsi que de la médication antipsychotique. Cependant, nos résultats semblent tout de même cohérents avec les recherches antérieures sur les SNL, qui accordent au cervelet un rôle prépondérant dans les fondements neurophysiologiques de ces symptômes, et qui montrent une augmentation de ces derniers dans la phase aiguë de la maladie, suivie d'une rémission lorsque les patients sont stabilisés avec la médication (Bachmann et autres, 2005). Ceci dit, quelle que soit l'explication de l'hypoactivation cérébelleuse à travers l'âge des patients schizophrènes, nos résultats suggèrent non seulement que l'évolution dans le temps est en forme de U inversé, mais aussi qu'elle est principalement liée aux changements dans le fonctionnement cognitif.

Notre analyse est la première à révéler la carte fonctionnelle de l'hypoactivation et de l'hyperactivation du cervelet dans la schizophrénie à partir des études utilisant l'IRMf. Il est intéressant de noter non seulement la prédominance de l'hypoactivité, mais aussi le fait qu'elle se retrouve essentiellement au niveau des hémisphères cérébelleux, du lobe antérieur et bilatéralement au niveau des lobules IV-V. Ceci indique que le néo-cervelet est la partie la plus affectée dans la schizophrénie, particulièrement

dans les tâches cognitives et exécutives. Cette constatation n'est pas surprenante du fait que, chez les primates non-humains, le néo-cervelet reçoit des connexions de diverses aires associatives du cortex cérébral, dont certaines semblent surtout impliquées dans les tâches cognitives (Brodal et Bjaalie, 1997), et que, par ailleurs, le cervelet, tout comme le cortex préfrontal, arrive à maturité assez tard dans le développement de l'enfant (Diamond, 2000).

En conclusion, les résultats de nos analyses suggèrent un rôle fonctionnel important du cervelet dans la schizophrénie, surtout dans les domaines cognitif et exécutif, et soulignent du fait même l'importance de toujours se soucier d'inclure cette structure dans les études futures en neuro-imagerie chez les schizophrènes.

### Remerciements

- Ovidiu Lungu : Bourse de recherche postdoctorale du ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation (MDEIE) du Québec
- Sébastien Proulx : Bourse de formation MD-M.Sc., Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ)
- Karen Debas : Bourse de formation au doctorat provenant du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ)

### Références bibliographiques

- Abbott, C., Bustillo, J. (2006). What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry* 19, p. 135-139.
- Andreasen, N.C., Paradiso, S., O'Leary, D.S. (1998). «Cognitive dysmetria» as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 24, p. 203-218.
- Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 70, p. 117-145.
- Asanuma, C., Thach, W.T., Jones, E.G. (1983). Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. *Brain Res* 286, p. 237-265.
- Bachmann, S., Bottmer, C., Schroder, J. (2005). Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study. *Am J Psychiatry* 162, p. 2337-2343.
- Bigelow, N.O., Turner, B.M., Andreasen, N.C., Paulsen, J.S., O'Leary, D.S., Ho, B.C. (2006). Prism adaptation in schizophrenia. *Brain Cog* 61, p. 235-242.
- Bleuer, E. (1924). *Textbook of psychiatry* (published originally in 1911), New York, Maximilian Co.

- Bottner, C., Bachmann, S., Pantel, J., Essig, M., Amann, M., Schad, L.R., Magnotta, V., Schroder, J. (2005). Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 140, p. 239-250.
- Brodal, P., Bjaalie, J.G. (1997). Salient anatomic features of the cortico-ponto-cerebellar pathway. *Prog Brain Res* 114, p. 227-249.
- Courchesne, E., Allen, G. (1997). Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. *Learn Mem* 4, p. 1-35.
- Crespo-Facorro, B., Wiser, A.K., Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D. (2001). Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Hum Brain Mapp* 12, p. 219-231.
- Dazzan, P., Murray, R.M. (2002). Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry* 43, p. 50-57.
- De Smet, H.J., Baillieux, H., De Deyn, P.P., Marien, P., Paquier, P. (2007). The cerebellum and language: the story so far. *Folia Phoniatr Logop* 59, p. 165-170.
- Desmond, J.E., Gabrieli, J.D., Glover, G.H. (1998). Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search. *Neuroimage* 7, p. 368-376.
- Diamond, A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev* 71, p. 44-56.
- Eyler, L.T., Olsen, R.K., Jeste, D.V., Brown, G.G. (2004). Abnormal brain response of chronic schizophrenia patients despite normal performance during a visual vigilance task. *Psychiatry Res* 130, p. 245-257.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Daskalakis, Z.J., Kulkarni, J. (2002). A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 114, p. 11-22.
- Ho, B.C., Mola, C., Andreasen, N.C. (2004). Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiatry* 55, p. 1146-1153.
- Hofer, E., Doby, D., Anderer, P., Dantendorfer, K. (2001). Impaired conditional discrimination learning in schizophrenia. *Schizophr Res* 51, p. 127-136.
- Houk, J.C., Buckingham, J.T., Barto, A.G. (1996). Models of the cerebellum and motor learning. *Behav Brain Sci*, p. 368-383.
- Ingvar, D.H., Franzen, G. (1974). Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet* 2, p. 1484-1416.
- Katsetos, C.D., Hyde, T.M., Herman, M.M. (1997). Neuropathology of the cerebellum in schizophrenia--an update: 1996 and future directions. *Biol Psychiatry* 42, p. 213-224.
- Kiehl, K.A., Stevens, M.C., Celone, K., Kurtz, M., Krystal, J.H. (2005). Abnormal hemodynamics in schizophrenia during an auditory oddball task. *Biol Psychiatry* 57, p. 1029-1040.

- Kindermann, S.S., Brown, G.G., Zorrilla, L.E., Olsen, R.K., Jeste, D.V. (2004). Spatial working memory among middle-aged and older patients with schizophrenia and volunteers using fMRI. *Schizophr Res*, p. 203-216.
- Kircher, T.T., Liddle, P.F., Brammer, M.J., Williams, S.C., Murray, R.M., McGuire, P.K. (2001a). Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58, p. 769-774.
- Kircher, T.T., Bulimore, E.T., Brammer, M.J., Williams, S.C., Broome, M.R., Murray, R.M., McGuire, P.K. (2001b). Differential activation of temporal cortex during sentence completion in schizophrenic patients with and without formal thought disorder. *Schizophr Res* 50, p. 27-40.
- Marvel, C.L., Schwartz, B.L., Rosse, R.B. (2004). A quantitative measure of postural sway deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 68, p. 363-372.
- Mendrek, A., Laurens, K.R., Kiehl, K.A., Ngan, E.T., Stip, E., Liddle, P.F. (2004). Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 185, p. 205-214.
- Mendrek, A., Kiehl, K.A., Smith, A.M., Irwin, D., Forster, B.B., Liddle, P.F. (2005). Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychol Med* 35, p. 187-196.
- Middleton, F.A., Strick, P.L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266, p. 458-461.
- Murdoch, B.E. (2010). The cerebellum and language: historical perspective and review. *Cortex* 46, p. 858-868.
- Paradiso, S., Andreasen, N.C., Crespo-Facorro, B., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D. (2003). Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 160, p. 1775-1783.
- Picard, H., Amado, I., Mouchet-Mages, S., Olie, J.P., Krebs, M.O. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull* 34, p. 155-172.
- Pivik, R.T. (1991). Smooth pursuit eye tracking dysfunction in schizophrenia: subcortical implications. *J Psychiatry Neurosci* 16, p. 123-130.
- Prikryl, R., Ceskova, E., Kasperek, T., Kucerova, H. (2007). Neurological soft signs and their relationship to 1-year outcome in first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 22, p. 499-504.
- Ragland, J.D., Yoon, J., Minzenberg, M.J., Carter, C.S. (2007). Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. *Int Rev Psychiatry* 19, p. 417-427.
- Ragland, J.D., Gur, R.C., Raz, J., Schroeder, L., Kohler, C.G., Smith, R.J., Alavi, A., Gur, R.E. (2001). Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *Am J Psychiatry* 158, p. 1114-1125.

- Ragland, J.D., Gur, R.C., Valdez, J.N., Loughead, J., Elliott, M., Kohler, C., Kanes, S., Siegel, S.J., Moelter, S.T., Gur, R.E. (2005). Levels-of-processing effect on frontotemporal function in schizophrenia during word encoding and recognition. *Am J Psychiatry* 162, p. 1840-1848.
- Ravizza, S.M., McCormick, C.A., Schlerf, J.E., Justus, T., Ivry, R.B., Fiez, J.A. (2006). Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain* 129, p. 306-320.
- Reuter-Lorenz, P. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends Cogn Sci* 6, p. 394.
- Riva, D., Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 123 (Pt 5), p. 1051-1061.
- Schlosser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J., Stoeter, P. (2003). Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage* 19, p. 751-763.
- Schmahmann, J., Doyon, J., Toga, A., Petrides, M., Evans, A. (2000). *MRI Atlas of Human Cerebellum*, London, Academic Press.
- Schmahmann, J.D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16, p. 367-378.
- Sehatpour, P., Dias, E.C., Butler, P.D., Revheim, N., Guilfoyle, D.N., Foxe, J.J., Javitt, D.C. (2010). Impaired visual object processing across an occipital-frontal-hippocampal brain network in schizophrenia: an integrated neuroimaging study. *Arch Gen Psychiatry* 67, p. 772-782.
- Shergill, S.S., Bullmore, E., Simmons, A., Murray, R., McGuire, P. (2000). Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 157, p. 1691-1693.
- Shergill, S.S., Samson, G., Bays, P.M., Frith, C.D., Wolpert, D.M. (2005). Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162, p. 2384-2386.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Fukuda, R., Williams, S.C., Murray, R.M., McGuire, P.K. (2003). Engagement of brain areas implicated in processing inner speech in people with auditory hallucinations. *Br J Psychiatry* 182, p. 525-531.
- Stanton, G.B., Goldberg, M.E., Bruce, C.J. (1988). Frontal eye field efferents in the macaque monkey: II. Topography of terminal fields in midbrain and pons. *J Comp Neurol* 271, p. 493-506.
- Stip, E., Fahim, C., Liddle, P., Mancini-Marie, A., Mensour, B., Bentaleb, L.A., Beauregard, M. (2005). Neural correlates of sad feelings in schizophrenia with and without blunted affect. *Can J Psychiatry* 50, p. 909-917.
- Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 44, p. 489-501.

- Surguladze, S.A., Calvert, G.A., Brammer, M.J., Campbell, R., Bullmore, E.T., Giampietro, V., David, A.S. (2001). Audio-visual speech perception in schizophrenia: an fMRI study. *Psychiatry Res* 106, p. 1-14.
- Takahashi, H., Koeda, M., Oda, K., Matsuda, T., Matsushima, E., Matsuura, M., Asai, K., Okubo, Y. (2004). An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage* 22, p. 1247-1254.
- Thomann, P.A., Roebel, M., Dos Santos, V., Bachmann, S., Essig, M., Schroder, J. (2009a). Cerebellar substructures and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 173, p. 83-87.
- Thomann, P.A., Wustenberg, T., Santos, V.D., Bachmann, S., Essig, M., Schroder, J. (2009b). Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 39, p. 371-379.
- Volkow, N.D., Wolf, A.P., Van Gelder, P., Brodie, J.D., Overall, J.E., Cancro, R., Gomez-Mont, F. (1987). Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 144, p. 151-158.
- Walter, N., Joannette, Y. (2007) The unnoticed contributions of the cerebellum to language. *Folia Phoniatr Logop* 59, p. 171-176.
- Whyte, M.C., Whalley, H.C., Simonotto, E., Flett, S., Shillcock, R., Marshall, I., Goddard, N.H., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. (2006). Event-related fMRI of word classification and successful word recognition in subjects at genetically enhanced risk of schizophrenia. *Psychol Med* 36, p. 1427-1439.
- Wolpert, D.M., Kawato, M. (1998). Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Netw* 11, p. 1317-1329.

## Chapitre 5

### SEXE, CERVEAU ET SCHIZOPHRÉNIE

Adrianna Mendrek et Julie Champagne

#### Introduction

En dépit des dix dernières années d'investigations scientifiques et de nombreuses observations cliniques, la schizophrénie reste un des troubles du système nerveux central les plus obscurs, complexes et dévastateurs. Ce mystère découle du fait qu'il y a plusieurs questions encore sans réponses en ce qui a trait à l'étiologie et aux différents traitements possibles de ce trouble psychotique. La complexité de la schizophrénie se reflète dans l'hétérogénéité des cas cliniques touchant divers aspects de la cognition humaine, des émotions et du comportement. Enfin, sa gravité réside dans le fait que le risque de développer ce trouble est d'environ 1 %, il commence généralement tard dans l'adolescence ou chez les jeunes adultes, cette condition conduit souvent à un appauvrissement social et économique, à une grande détresse pour les patients et leurs familles et se termine par un suicide dans environ 10 - 13 % des cas (50 % des patients font une tentative de suicide à un moment donné de leur maladie) (Tandon, Keshavan et autres, 2008).

L'existence de différences entre les genres et les sexes (Le « genre » renvoie aux caractéristiques des femmes et des hommes qui sont socialement déterminées, par opposition au « sexe » qui est déterminé biologiquement; en réalité, nous ne pouvons pas complètement séparer les deux ensembles de facteurs. L'environnement a une influence constante sur la biologie, alors que la biologie détermine la façon dont nous interagissons avec l'environnement.) dans divers aspects épidémiologiques et phénoménologiques de la schizophrénie a déjà été notée par Kraepelin (Kraepelin, 1893) qui a relevé que les hommes semblaient, en général, souffrir plus souvent et paraissaient plus gravement affectés par la « *dementia praecox* ». Bien qu'une certaine controverse persiste quant à savoir s'il existe vraiment des différences entre les sexes concernant les risques de développer une schizophrénie durant sa vie, les chercheurs et les cliniciens conviennent que dans la population plus jeune le risque est plus élevé chez les hommes, tandis qu'au-delà de 40 ans le risque est plus élevé chez les femmes (Leung et Chue, 2000). Cet effet contribue à une moyenne d'âge plus précoce, d'environ 3 à 5 ans, concernant le début de la schizophrénie chez les hommes par rapport aux femmes (Jablensky, Sartorius et autres, 1992; Hafner, Hambrecht et autres, 1998). En outre, il existe des preuves qui démontrent que les hommes schizophrènes ont des résultats académiques plus faibles, et ce, même avant le développement de leur pathologie, qu'ils ont un fonctionnement interpersonnel et professionnel plus pauvre et qu'ils ont une plus grande faiblesse concernant leur QI que les femmes schizophrènes (Flor-Henry, 1985).

Enfin, les différences sexuelles dans l'expression clinique de la maladie ont été documentées avec des hommes présentant en moyenne des symptômes négatifs plus marqués tels que le retrait social, l'émoussement affectif, la pauvreté du discours et la perte de volonté (Schultz, Miller et autres, 1997), tandis que les femmes affichent des symptômes affectifs plus importants tels que la dysphorie, l'impulsivité, des émotions inappropriées et un plus grand nombre de symptômes psychotiques atypiques (Shtasel, Gur et autres, 1992; Andia, Zisook et autres, 1995). Les mécanismes sous-tendant ces différences sexe/genre restent confus. Sont-ils dus à une socialisation différente entre les hommes et les femmes, ou à la pression d'assurer adéquatement une identité ou un rôle du genre? Sont-ils dus à des perturbations associées aux hormones gonadiques chez les patients? Sont-ils aussi évidents au niveau de la neuro-anatomie fonctionnelle et structurelle? Nous avons abordé certaines de ces questions dans notre laboratoire au cours des dernières années en utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle et fonctionnelle, ainsi que l'électroencéphalographie (EEG) et les potentiels évoqués (ERP) et nous avons obtenu des résultats considérables et intéressants qui méritent une exploration plus poussée.

## **1. Facteurs psychosociaux – rôle du genre et identité dans la schizophrénie**

La littérature sur la socialisation du rôle du genre dans la schizophrénie est très rare. De la fin des années 1960 au début des années 1980, il y avait certaines recherches qui démontraient des liens entre une faiblesse générale du rôle du genre et de l'identité chez les patients schizophrènes (Ecker, Levine et autres, 1973; Kokonis, 1973), mais plusieurs de ces études avaient d'importants problèmes méthodologiques. Dans une étude plus récente, Lewine et associés (2006) ont démontré que même si certains aspects de la schizophrénie tels que l'apparition de la maladie elle-même pouvaient être influencés principalement par des facteurs biologiques (par exemple, les différences entre les sexes), d'autres aspects tels que le fonctionnement cognitif peuvent être conceptualisés à partir d'une perspective socioculturelle (par exemple, la différence entre les genres) (Lewine, Thurston-Snoha et autres, 2006). Nos analyses des données obtenues par le Bem Sex Role Inventory (BSRI) (Bem, 1981) ont relevé des résultats significativement plus faibles sur l'échelle de masculinité pour les patients hommes par rapport au groupe témoin et des résultats inférieurs sur les données liées à la féminité pour les femmes du groupe des patients par rapport au groupe témoin du même sexe.

## **2. Hormones gonadiques et schizophrénie**

L'association entre l'âge d'apparition de la schizophrénie et l'âge de reproduction (augmentation spectaculaire de l'incidence de la schizophrénie après la puberté à un âge plus précoce chez les garçons que chez les filles et une prévalence accrue chez les femmes ménopausées),

ainsi que la preuve des différences sexuelles dans l'expression clinique de cette maladie, a stimulé la recherche vers des hypothèses impliquant les hormones gonadiques dans la pathogenèse de la schizophrénie (Goldstein, 2006; Mendrek, 2007). En plus de l'implication dans la différenciation sexuelle et le développement, l'estrogène et la testostérone ont été impliqués dans la régulation de l'humeur et les fonctions cognitives (Fink, Sumner et autres, 1996; Moffat, 2005; Sherwin, 2005).

## 2.1 Estrogène

Des récepteurs à estrogène ont été trouvés à travers le cortex cérébral, le système limbique, l'hypothalamus et l'hypophyse, de plus il a été démontré que l'estrogène affectait les systèmes de neurotransmetteurs majeurs, dont la dopamine, la sérotonine et l'acétylcholine (Ostlund, Keller et autres, 2003; Dluzen, 2005). L'influence de l'estrogène sur le parcours et l'expression de la schizophrénie a fait l'objet d'investigations scientifiques durant les deux dernières décennies, bien que les observations cliniques de la relation possible entre le niveau d'estrogène et la maladie mentale remontent à Kraepelin (1909) qui fut l'un des premiers à observer que de nombreuses femmes souffrant de schizophrénie présentaient des signes physiques de masculinisation et des anormalités anatomiques au niveau des organes génitaux. Dans les années suivantes, certains troubles du cycle menstruel ont été considérés comme des causes possibles de la psychose, fondée sur cette hypothèse, l'ovariectomie a été réalisée comme intervention thérapeutique pour les patientes femmes (avec un succès discutable ou l'aggravation des symptômes) (Bergemann, Mundt et autres, 2005; Bergemann, Abu-Tair et autres, 2007). Depuis, de nombreuses études épidémiologiques, neurochimiques et cliniques ont démontré le rôle protecteur de l'estrogène dans la schizophrénie (Grigoriadis et Seeman, 2002). Par exemple, une relation inverse a été trouvée entre la ménarche (l'âge de la première menstruation chez les filles) et l'âge, à la fois, des premiers symptômes psychotiques et de la première hospitalisation (Cohen, Seeman et autres, 1999). Des rapports d'études cliniques démontrent une corrélation entre la concentration plasmatique d'estrogène et l'intensité des symptômes psychotiques. Durant la grossesse, quand le niveau d'estrogène est élevé, un faible taux de rechute est observé chez les femmes atteintes de schizophrénie, alors que l'exacerbation des symptômes survient habituellement après l'accouchement (Chang et Renshaw, 1986; Kendell, Chalmers et autres, 1987). De la même façon, les symptômes fluctuent au cours du cycle menstruel chez les femmes atteintes de schizophrénie, avec une détérioration clinique durant la phase folliculaire (faible concentration d'estrogène) et une amélioration au cours de la phase lutéale (concentration d'estrogène élevée) (Hallonquist, Seeman et autres, 1993; Hendrick, Altshuler et autres, 1996; Bergemann, Mundt et autres, 2005). Certaines études ont montré la circulation réduite des taux d'estrogène chez les hommes et chez les femmes atteints de schizophrénie, comparativement au groupe témoin, et ont attribué cet effet à l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques, par l'entremise des mécanismes de rétroaction

de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadien (Zhang-Wong et Seeman, 2002). Des études récentes indiquent la possibilité que l'hypo-estrogénie chez les femmes schizo-phrènes se produit indépendamment de l'usage des antipsychotiques (Huber, Borsutzky et autres, 2004; Bergemann, Mundt et autres, 2005). Dans notre étude, nous essayons d'éviter les problèmes liés à l'hyperprolactinémie induits par les antipsychotiques, en incluant les patients traités avec une médication atypique connue pour avoir des effets minimes sur la prolactine. Toutefois, même avec cette précaution nous avons trouvé des élévations de prolactine chez les hommes et les femmes du groupe des patients par rapport au groupe témoin de même sexe. En comparaison, aucune différence significative n'a été observée dans le niveau d'estrogène, cependant une tendance à la baisse du taux d'estrogène chez les femmes schizo-phréniques (SZ) et à des niveaux accrus chez les hommes SZ a été détectée. Nous devons tester davantage de patients pour vérifier ces résultats.

## 2.2 Testostérone

Dans une moindre mesure que l'estrogène, la testostérone est une autre hormone sexuelle stéroïdienne qui a été impliquée dans la physiopathologie de la schizo-phrénie, dont les récepteurs sont plus importants dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (Moffat, 2005; Mendrek, 2007; Mendrek, Mancini-Marie et autres, 2007). Alors que les premières études ont signalé un retard pubertaire et un faible taux de testostérone chez les hommes atteints de schizo-phrénie (Kline, 1968), des études ultérieures ont montré des niveaux normaux de testostérone chez les patients par rapport au groupe témoin (Oades et Schepker, 1994). Certains rapports plus récents ont démontré que la concentration plasmatique de la testostérone était inversement corrélée à la sévérité des symptômes négatifs chez les patients schizo-phrènes de sexe masculin (Shirayama, Hashimoto et autres, 2002; Ko, Jung et autres, 2007). Nous avons également évalué le niveau de testostérone dans notre étude. Les analyses suggèrent une diminution du niveau de testostérone chez les hommes schizo-phrènes et, au contraire, une augmentation du niveau de testostérone chez les femmes atteintes de schizo-phrénie relativement au groupe témoin. Les taux augmentés de testostérone chez les femmes sont particulièrement intéressants quant à la corrélation négative entre le taux de prolactine et celui de la testostérone. En d'autres termes, sans l'élévation de la prolactine, qui se produit comme un effet secondaire du traitement aux antipsychotiques, on pourrait s'attendre à voir un taux de testostérone encore plus bas chez les femmes atteintes de schizo-phrénie par rapport au groupe témoin. Chez les hommes, la situation s'est inversée, mais il n'y avait pas de corrélation significative entre la testostérone et la prolactine (connue pour inhiber la testostérone) et, donc, la diminution des niveaux de testostérone ne peut pas être expliquée uniquement par les niveaux accrus de prolactine. Ces effets sont actuellement étudiés plus précisément avec un plus grand nombre de patients en utilisant simultanément l'IRMf et les données ERP.

### 3. Les différences sexuelles dans le cerveau des patients schizophrènes

#### 3.1 Structure cérébrale

L'imagerie *in vivo* et les études *post-mortem* des anomalies neuroanatomiques chez les personnes atteintes de schizophrénie ont démontré que les hommes ont de plus grands ventricules et qu'ils ont des lobes frontaux et temporaux plus petits (Andreasen, Flashman et autres, 1994; Bryant, Buchanan et autres, 1999; Gur, Cowell et autres, 2000) comparativement aux femmes. Cependant, toutes les études ne démontrent pas cet effet (Lauriello, Hoff et autres, 1997). Ces résultats sont cohérents avec la direction du dimorphisme sexuel normal. Dans la population générale, les femmes ont des volumes relativement plus importants de la région dorso-latérale préfrontale, orbito-frontale, cingulaire antérieure, temporale supérieure et du cortex pariétal inférieur (Schlaepfer, Harris et autres, 1995; Paus, Otaky et autres, 1996; Harasty, Double et autres, 1997; Goldstein, Seidman et autres, 2001), ainsi que dans certaines structures sous-corticales, y compris l'hippocampe et le thalamus (Murphy, DeCarli et autres, 1996). Les hommes, en revanche, ont de plus grands volumes du cortex préfrontal médian, du gyrus paracingulaire, de l'amygdale, de l'hypothalamus et des ventricules (Agartz, Saaf et autres, 1992; Goldstein, Seidman et autres, 2002).

Avec l'évolution technologique et les progrès des méthodes statistiques en imagerie cérébrale, les chercheurs sont maintenant en mesure d'examiner spécifiquement la densité de la matière blanche et de la matière grise avec *voxel-based morphometry* (VBM), et l'épaisseur corticale et l'intégrité des tractus de matière blanche avec *diffusion tensor imaging* (DTI). Il y a eu plusieurs anomalies rapportées dans diverses régions du cerveau chez les personnes atteintes de schizophrénie avec l'utilisation de ces nouvelles techniques (Friedman, Tang et autres, 2008; Kelly, Lane et autres, 2008; Meisenzahl, Koutsouleris et autres, 2008), mais aucune étude n'a porté sur les différences entre les sexes. Ainsi, nous avons commencé à recueillir et à analyser des données en utilisant les techniques mentionnées ci-dessus. L'analyse s'oriente vers une perturbation potentielle du dimorphisme sexuel normal dans les régions préfrontale, pariétale et de l'hippocampe (Mancini-Marie, 2008; Mancini-Marie, 2008; Jimenez et autres, 2008). Dans le cortex préfrontal, les patients, hommes et femmes, présentaient une diminution significative de la densité de matière grise par rapport au groupe témoin en bonne santé, mais c'est seulement chez les patients hommes qu'il y avait une conservation de la matière grise dans la surface orbitaire du cortex frontal inférieur. D'autre part, dans le cortex pariétal, de nouveau, les hommes comme les femmes présentaient une diminution significative de la densité de substance grise par rapport aux sujets du groupe témoin, seules les patientes avaient une densité préservée de matière grise dans le cortex pariétal au niveau du gyrus supramarginal bilatéral et du précunéus. Enfin, dans l'hippocampe, les femmes schizophrènes avaient une densité

de matière grise significativement plus faible que les femmes du groupe témoin dans l'hippocampe droit et gauche, tandis que les hommes schizophrènes montraient une diminution de la densité de matière grise seulement dans l'hippocampe gauche par rapport aux hommes témoins. En termes neuroendocrinologiques, une inversion du dimorphisme sexuel implique une masculinisation du cerveau chez les femmes atteintes de schizophrénie et une féminisation du cerveau chez des hommes atteints de schizophrénie. Nous avons l'intention de confirmer et de développer ces résultats surprenants.

Nous ne sommes pas le seul groupe de recherche à avoir trouvé des preuves neuroanatomiques de la masculinisation potentielle du cerveau des femmes et de la féminisation du cerveau des hommes atteints de schizophrénie. Il y a plusieurs années, Goldstein et ses collègues ont constaté un effet similaire dans le gyrus cingulaire des patients atteints de schizophrénie par rapport à ceux du groupe témoin (Goldstein, Seidman et autres, 2002); autrement dit, ces auteurs ont constaté que la différence entre les sexes observée chez les patients schizophrènes a été inversée par rapport à ce qui a été observé chez les personnes du groupe témoin. Ces conclusions ont ensuite été reproduites chez les patients schizophrènes (Takahashi, Suzuki et autres, 2003) et chez des personnes présentant un trouble de personnalité schizotypique (Takahashi, Suzuki et autres, 2004). Ce phénomène d'inversement du dimorphisme sexuel normal a aussi été obtenu par Gur et collaborateurs dans deux autres structures cortico-limbiques : le cortex orbito-frontal et l'amygdale (Gur, Gunning-Dixon et autres, 2002; Gur, Kohler et autres, 2004). Enfin, dans l'étude la plus récente, Frazier et collègues (2008) ont signalé que, au début de la schizophrénie, les garçons ont une plus petite amygdale par rapport aux filles, alors que la tendance est inverse dans la population générale (Frazier, Hodge et autres, 2008). La preuve du dimorphisme sexuel inversé dans plusieurs régions limbiques et cortico-limbiques implique des anomalies analogues dans le fonctionnement du cerveau pendant le traitement des émotions (le système limbique est le médiateur des comportements affectifs). Cette question a été abordée par notre groupe (voir la section ci-dessous pour plus de détails).

### 3.2 Fonction cérébrale

Malgré de nombreuses recherches sur les différences sexuelles, dans la population générale, dans les fonctions cérébrales pendant le traitement des émotions (Schneider, Habel et autres, 2000; Killgore et Yurgelun-Todd 2001; Canli, Desmond et autres, 2002; Fischer, Fransson et autres, 2004; Lee, Liu et autres, 2005; Hofer, Siedentopf et autres, 2006) et des habiletés visuo-spatiales (Jordan, Wustenberg et autres, 2002; Weiss, Siedentopf et autres, 2003; Hugdahl, Thomsen et autres, 2006), la plupart des études chez les personnes atteintes de schizophrénie en neuro-imagerie ont testé principalement ou exclusivement des patients de sexe masculin (Schneider, Weiss et autres, 1998; Crespo-Facorro, Wiser et autres, 2001; Paradiso, Andreasen et autres, 2003), ce qui empêche de déterminer les

différences potentielles entre les sexes. Il y a quelques années, nous avons décidé de combler cette lacune dans la recherche en neuropsychiatrie. Nos études initiales impliquent des ré-analyses de données déjà existantes en potentiels évoqués (ERPs) de l'EEG et en IRMf. Les études en ERP ont répliqué nos résultats antérieurs chez les participants témoins (Guillem et Mograss, 2005), démontrant que les femmes paraissent sur deux endroits avoir une plus grande amplitude, soit N200 - P350 (une composante de potentiels évoqués de 200 - 350 ms après une présentation de stimulus lié aux fonctions fronto-polaires) et N400 (une composante de 400 ms après une stimulation liée aux fonctions fronto-temporales). Chez les patients schizophrènes, ces différences sexuelles vont dans la direction opposée (Guillem, Mendrek et autres, 2009). Les données en IRMf ont été recueillies pendant l'exécution de deux tâches émotionnelles chez les patients schizophrènes femmes et hommes : 1) visionnement passif d'extraits de films tristes et neutres et 2) visionnement d'images aversives et neutres. Dans les deux cas, nous avons trouvé un modèle différent des activations cérébrales entre les hommes et les femmes souffrants de schizophrénie (Mendrek, 2007; Mendrek, Mancini-Marie et autres, 2007), mais l'absence de groupe témoin nous a empêché de pouvoir tirer des conclusions définitives quant à la nature de ce dimorphisme sexuel. Cette question a été examinée depuis quelques années et a généré des résultats très excitants et provocants, non seulement au cours du traitement de matériel émotionnel, mais aussi lors de l'exécution d'une tâche purement cognitive. Ainsi, pendant le traitement des émotions, nous avons trouvé un renversement complet du dimorphisme sexuel au cours de l'exposition de photos négatives. Les similarités des activations cérébrales entre femmes schizophrènes et les hommes du groupe contrôle (activations approfondies au sein des régions cortico-limbiques, frontales et pariétales) et entre les hommes schizophrènes et les femmes du groupe contrôle (uniquement des activations circonscrites dans le cortex pariétal et le cervelet) ont été tout à fait remarquables. Les données obtenues lors de l'exposition à des stimuli positifs ont également révélé un dimorphisme sexuel perturbé, par contre l'inversion n'est pas complète. Plus précisément, il n'y avait pas de différences entre les hommes et les femmes atteints de schizophrénie et ceux du groupe témoin (les trois groupes démontraient une activation étendue dans le cortex préfrontal et pariétal, ainsi que dans l'amygdale et le gyrus parahippocampique), les hommes atteints de schizophrénie montraient une activation limitée au cortex postérieur. En d'autres termes, il n'y avait pas de différences entre les hommes et les femmes du groupe témoin, mais l'activation cérébrale était significativement diminuée chez les hommes schizophrènes par rapport aux femmes schizophrènes (c.-à-d., dimorphisme sexuel perturbé). La question reste posée : est-ce que cette perturbation du dimorphisme sexuel normal est limitée au traitement des stimuli émotionnels ou peut-on l'observer également au cours de tâches purement cognitives, comme la rotation mentale (pour le savoir, il faudrait obtenir les différences existantes entre les sexes dans la population en général)? Nous avons évalué cette question et constaté que le modèle d'activation cérébrale lors d'une tâche de rotation mentale est semblable entre les hommes atteints de schizophrénie et les femmes du groupe

témoin (activation limitée de bas niveau) et entre les femmes atteintes de schizophrénie et les hommes du groupe témoin (activation étendue au cortex frontal et pariétal). Ces résultats ont déjà été publiés (Jimenez, Mancini-Marie et autres, 2010). Les analyses préliminaires des données ERP actuelles sont compatibles avec les conclusions en IRMf au cours du traitement émotionnel et de la rotation mentale. Cet effet est actuellement testé dans des régions spécifiques du cerveau et avec différents délais.

## Conclusion

Nous proposons que cette inversion du dimorphisme sexuel normal est due à la « masculinisation » du cerveau chez les femmes atteintes de schizophrénie et/ou à la « féminisation » du cerveau des patients schizophrènes de sexe masculin en raison de certains facteurs biologiques (par exemple, hormonaux) et/ou psychosociaux (par exemple, la socialisation du rôle des genres). Toutefois, il convient de souligner que cet effet n'est probablement vrai que pour une sous-population de patients et ne peut pas être généralisé à tous les cas de schizophrénie. La différenciation du cerveau commence tôt au cours du développement fœtal et est dirigée principalement par les deux pics de niveaux de testostérone chez les garçons et l'absence de ces élévations chez les filles (Finegan, Bartleman et autres, 1989). Ces hausses de testostérone (ou leur absence) ont pour objectif de fixer le développement des structures cérébrales et des circuits (effet organisationnel) et de créer ainsi la base des différences neurales entre les sexes. Toutefois, pour que les différences s'expriment pleinement, la hausse des niveaux de stéroïdes sexuels au cours de la puberté active les circuits qui ont été construits au cours du développement neurologique précoce (effet activateur). Les effets activateurs des hormones stéroïdes sexuelles continuent à l'âge adulte et contribuent aux différentes formes de comportement, de cognition et d'émotion chez les hommes et chez les femmes (Gooren et Kruijver, 2002; Sherwin, 2006). Il convient de noter qu'il existe à l'heure actuelle de nombreux gènes candidats qui auraient un rôle dans la différenciation sexuelle du cerveau sans l'implication des hormones (Mayer, Lahr et autres, 1998; Lopes, Ross et autres, 2006). Il existe également des preuves suggérant que les rôles des sexes et l'identité peuvent contribuer à la différenciation des fonctions cérébrales (Cahill, Gorski et autres, 2004). Nos résultats préliminaires chez les personnes schizophrènes suggèrent que leur dimorphisme sexuel perturbé dans le cerveau peut être lié à des niveaux d'hormones stéroïdes sexuelles et dans une moindre mesure à leur rôle de genre et à l'identité, même si ces effets demandent des examens plus approfondis.

Nos résultats sont importants parce qu'ils pourraient démêler les potentielles différences entre les sexes et les genres dans le cerveau des patients atteints de schizophrénie avec la spécification de la contribution des différents facteurs en cause (biologique et/ou psychosocial). Cela permettra une meilleure conceptualisation de la maladie chez les hommes et chez les femmes et devrait donc nous conduire à des traitements plus efficaces qui prennent en compte le sexe et le genre des patients.

## Références bibliographiques

- Agartz, I., J. Saaf, et autres (1992). Quantitative estimations of cerebrospinal fluid spaces and brain regions in healthy controls using computer-assisted tissue classification of magnetic resonance images: relation to age and sex. *Magn Reson Imaging* 10(2), p. 217-226.
- Andia, A.M., S. Zisook, et autres (1995). Gender differences in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 183(8), p. 522-528.
- Andreasen, N.C., L. Flashman, et autres (1994). Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Jama* 272(22), p. 1763-1769.
- Bem, S.L. (1981). Gender schema theory: A cognitive account of sex typing. *Psychol Rev* 88, p. 354-361.
- Bergemann, N., F. Abu-Tair, et autres (2007). Estrogen in the treatment of late-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 27(6), p. 718-720.
- Bergemann, N., C. Mundt, et autres (2005). Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 73(2-3), p. 357-366.
- Bergemann, N., C. Mundt, et autres (2005). Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics does not prevent relapse in women suffering from schizophrenia: results of a placebo-controlled double-blind study. *Schizophr Res* 74(2-3), p. 125-134.
- Bryant, N.L., R.W. Buchanan, et autres (1999). Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry* 156(4), p. 603-609.
- Cahill, L., L. Gorski, et autres (2004). The influence of sex versus sex-related traits on long-term memory for gist and detail from an emotional story. *Conscious Cog* 13(2), p. 391-400.
- Canli, T., J.E. Desmond, et autres (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(16), p. 10789-10794.
- Chang, S.S. et D.C. Renshaw (1986). Psychosis and pregnancy. *Compr Ther* 12(10), p. 36-41.
- Cohen, R.Z., M.V. Seeman, et autres (1999). Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry* 156(7), p. 1059-1064.
- Crespo-Facorro, B., A.K. Wiser, et autres (2001). Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Hum Brain Mapp* 12(4), p. 219-231.
- Dluzen, D.E. (2005). Estrogen, testosterone, and gender differences. *Endocrine* 27(3), p. 259-267.
- Ecker, J., J. Levine, et autres (1973). Impaired sex-role identification in schizophrenia expressed in the comprehension of humor stimuli. *J Psychol* 83(1st Half), p. 67-77.

- Finegan, J.A., B. Bartleman, et autres (1989). A window for the study of prenatal sex hormone influences on postnatal development. *J Genet Psychol* 150(1), p. 101-112.
- Fink, G., B.E. Sumner, et autres (1996). Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol* 16(3), p. 325-344.
- Fischer, H., P. Fransson, et autres (2004). Enhanced occipital and anterior cingulate activation in men but not in women during exposure to angry and fearful male faces. *Cog Affect Behav Neurosci* 4(3), p. 326-334.
- Flor-Henry, P. (1985). Schizophrenia: sex differences. *Can J Psychiatry* 30(5), p. 319-322.
- Frazier, J. A., S.M. Hodge, et autres (2008). Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Bull* 34(1), p. 37-46.
- Friedman, J.I., C. Tang, et autres (2008). Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 165(8), p. 1024-1032.
- Goldstein, J.M. (2006). Sex, hormones and affective arousal circuitry dysfunction in schizophrenia. *Horm Behav* 50(4), p. 612-622.
- Goldstein, J.M., L.J. Seidman, et autres (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 11(6), p. 490-497.
- Goldstein, J.M., L.J. Seidman, et autres (2002). Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 59(2), p. 154-164.
- Gooren, L.J. et F.P. Kruijver (2002). Androgens and male behavior. *Mol Cell Endocrinol* 198(1-2), p. 31-40.
- Grigoriadis, S. et M.V. Seeman (2002). The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can J Psychiatry* 47(5), p. 437-442.
- Guillem, F., A. Mendrek, et autres (2009). Sex differences in memory processing in schizophrenia: an event-related potential (ERP) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(1), p. 1-10.
- Guillem, F. et M. Mograss (2005). Gender differences in memory processing: evidence from event-related potentials to faces. *Brain Cog* 57(1), p. 84-92.
- Gur, R.C., F. Gunning-Dixon, et autres (2002). Sex differences in temporo-limbic and frontal brain volumes of healthy adults. *Cereb Cortex* 12(9), p. 998-1003.
- Gur, R.E., P.E. Cowell, et autres (2000). Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57(8), p. 761-768.
- Gur, R.E., C. Kohler, et autres (2004). A sexually dimorphic ratio of orbitofrontal to amygdala volume is altered in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55(5), p. 512-517.

- Hafner, H., M. Hambrecht, et autres (1998). Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychol Med* 28(2), p. 351-365.
- Hallonquist, J.D., M.V. Seeman, et autres (1993). Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 33(3), p. 207-209.
- Harasty, J., K.L. Double, et autres (1997). Language-associated cortical regions are proportionally larger in the female brain. *Arch Neurol* 54(2), p. 171-176.
- Hendrick, V., L.L. Altshuler, et autres (1996). Course of psychiatric disorders across the menstrual cycle. *Harv Rev Psychiatry* 4(4), p. 200-207.
- Hofer, A., C.M. Siedentopf, et autres (2006). Gender differences in regional cerebral activity during the perception of emotion: a functional MRI study. *Neuroimage* 32(2), p. 854-862.
- Huber, T.J., M. Borsutzky, et autres (2004). Psychotic disorders and gonadal function: evidence supporting the oestrogen hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 109(4), p. 269-274.
- Hugdahl, K., T. Thomsen, et autres (2006). Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation. *Neuropsychologia* 44(9), p. 1575-1583.
- Jablensky, A., N. Sartorius, et autres (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 20, p. 1-97.
- Jimenez, J., A. Mancini-Maríe, C. Corcoran, C. Fahim, S. Karama, M. Beaugard, J. Lévesque, M. Mensour, E. Stip, A. Mendrek, et autres (2008). Laterality in grey matter densities of the frontal lobe in men and women with schizophrenia: A voxel-based morphometry study. *Schizophr Res* 98, p. 38-39.
- Jimenez, J.A., A. Mancini-Maríe, et autres (2010). Disturbed sexual dimorphism of brain activation during mental rotation in schizophrenia. *Schizophr Res* 122, p. 53-62.
- Jordan, K., T. Wustenberg, et autres (2002). Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. *Neuropsychologia* 40(13), p. 2397-2408.
- Kelly, B.D., A. Lane, et autres (2008). Craniofacial dysmorphology and cortical thickness in men with schizophrenia. *Schizophr Res* 103(1-3), p. 322-323.
- Kendell, R.E., J.C. Chalmers, et autres (1987). Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 150, p. 662-673.
- Killgore, W.D. et D.A. Yurgelun-Todd (2001). Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect. *Neuroreport* 12(11), p. 2543-2547.
- Kline, N.S., Blair, J., Cooper, T.B., Esser, A.H., Hackett, E., Vestergaard, P. (1968). A controlled seven years study of endocrine and other indices in drug treated chronic schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(206), p. 7-75.
- Ko, Y.H., S.W. Jung, et autres (2007). Association between serum testosterone levels and the severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 32(4), p. 385-391.

- Kokonis, N.D. (1973). Parental dominance and sex-role identification in schizophrenia. *J Psychol* 84(2d Half), p. 211-218.
- Kraepelin, E. (1893). *Psychiatrie*. Leipzig, J.A. Barth.
- Lauriello, J., A. Hoff, et autres (1997). Similar extent of brain dysmorphology in severely ill women and men with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154(6), p. 819-825.
- Lee, T.M., H.L. Liu, et autres (2005). Neural activities associated with emotion recognition observed in men and women. *Mol Psychiatry* 10(5), p. 450-455.
- Leung, A. et P. Chue (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 401: 3-38.
- Lewine, R.R., B.J. Thurston-Snoha, et autres (2006). Sex, gender, and neuropsychological functioning in schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 28(8), p. 1362-1372.
- Lopes, A.M., N. Ross, et autres (2006). Inactivation status of PCDH11X: sexual dimorphisms in gene expression levels in brain. *Hum Genet* 119(3), p. 267-275.
- Mancini-Marie, A., Corcoran, C., Jimenez, J., Fahim, C., Karama, S., Beaugard, M., Lévesque, J., Mensour, B., Stip, E., Mendrek, A. (2008). Differences in grey matter density in frontal lobe regions in men and women with schizophrenia. *Schizophr Res* 98, p. 39-40.
- Mancini-Marie A., Jimenez J., Corcoran, C., Stip, E., Rinaldi, M., Mendrek, A. (2008). Reversed sexual dimorphism: parietal cortex grey matter density in women and men with schizophrenia compared to matched healthy controls using 3 tesla MRI. *Schizophr Res* 102(1), p. 71.
- Mayer, A., G. Lahr, et autres (1998). The Y-chromosomal genes SRY and ZFY are transcribed in adult human brain. *Neurogenetics* 1(4), p. 281-288.
- Meisenzahl, E.M., N. Koutsouleris, et autres (2008). Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 104(1-3), p. 44-60.
- Mendrek, A. (2007). Reversal of normal cerebral sexual dimorphism in schizophrenia: evidence and speculations. *Med Hypotheses* 69(4), p. 896-902.
- Mendrek, A. (2007). Sexual dimorphism in schizophrenia. *Sante Ment Que* 32(1), p. 351-365.
- Mendrek, A., A. Mancini-Marie, et autres (2007). Sex differences in the cerebral function associated with processing of aversive stimuli by schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry* 41(2), p. 136-141.
- Moffat, S.D. (2005). Effects of testosterone on cognitive and brain aging in elderly men. *Ann NY Acad Sci* 1055, p. 80-92.
- Murphy, D.G., C. DeCarli, et autres (1996). Sex differences in human brain morphology and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch Gen Psychiatry* 53(7), p. 585-594.

- Oades, R.D. and R. Schepker (1994). Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 19(4), p. 373-385.
- Ostlund, H., E. Keller, et autres (2003). Estrogen receptor gene expression in relation to neuropsychiatric disorders. *Ann NY Acad Sci* 1007, p. 54-63.
- Paradiso, S., N.C. Andreasen, et autres (2003). Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 160(10), p. 1775-1783.
- Paus, T., N. Otaky, et autres (1996). In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *J Comp Neurol* 376(4), p. 664-673.
- Schlaepfer, T.E., G.J. Harris, et autres (1995). Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 61(3), p. 129-135.
- Schneider, F., U. Habel, et autres (2000). Gender differences in regional cerebral activity during sadness. *Hum Brain Mapp* 9(4), p. 226-238.
- Schneider, F., U. Weiss, et autres (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res* 34(3), p. 133-142.
- Schultz, S.K., D.D. Miller, et autres (1997). The life course of schizophrenia: age and symptom dimensions. *Schizophr Res* 23(1), p. 15-23.
- Sherwin, B.B. (2005). Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? *Ann NY Acad Sci* 1052, p. 3-10.
- Sherwin, B.B. (2006). Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience* 138(3), p. 1021-1026.
- Shirayama, Y., K. Hashimoto, et autres (2002). Correlation of plasma neurosteroid levels to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 58(1), p. 69-74.
- Shtasel, D.L., R.E. Gur, et autres (1992). Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr Res* 7(3), p. 225-231.
- Takahashi, T., M. Suzuki, et autres (2003). Perigenual cingulate gyrus volume in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 53(7), p. 593-600.
- Takahashi, T., M. Suzuki, et autres (2004). Lack of normal gender differences of the perigenual cingulate gyrus in schizophrenia spectrum disorders. A magnetic resonance imaging study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254(5), p. 273-280.
- Tandon, R., M.S. Keshavan, et autres (2008). Schizophrenia, Just the Facts: what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res* 100(1-3), p. 4-19.
- Weiss, E., C.M. Siedentopf, et autres (2003). Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett* 344(3), p. 169-172.
- Zhang-Wong, J.H. et M.V. Seeman (2002). Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk. *Arch Womens Ment Health* 5(3), p. 93-98.



## Chapitre 6

# SEXE, SCHIZOPHRÉNIE ET MÉMOIRE ÉMOTIONNELLE : UNE ÉTUDE IRMF

*Nadia Lakis, Julie Champagne  
et Adrianna Mendrek*

### Introduction

La plupart d'entre nous ne peuvent pas se souvenir de leurs nombreuses visites à la banque, de leurs consultations chez le docteur chaque année ni même de l'achat de billets de loterie chaque semaine. Toutefois, nous nous souviendrons toujours des moments où ces événements ont été associés à une expérience émotionnelle, qu'ils soient bons ou mauvais. Par exemple, vous auriez le souvenir des détails de votre visite à la banque si elle aboutissait à un vol, si le médecin vous apprenait que vous alliez avoir un bébé ou si votre achat de ce billet de loterie se terminait avec un million de dollars dans vos poches. Il est maintenant bien documenté dans la littérature scientifique que les événements émotionnels sont mieux retenus que les événements neutres (Hamann, 2001; LaBar et Cabeza, 2006). À ce jour, cet effet d'amélioration de la mémoire émotionnelle a été reproduit dans des études dans lesquelles des événements (Christianson, 1987), des images (Bradley et autres, 1992) et des mots (Kensinger et Corkin, 2003) émotionnellement saillants ont été utilisés. Fait intéressant, l'étendue et les détails avec lesquels ces situations émotionnelles sont rappelées peuvent aussi dépendre de votre sexe. La littérature scientifique soutient l'existence des différences entre les sexes dans les éléments en corrélation avec la mémoire émotionnelle. Cependant, certaines conclusions demeurent incompatibles. Quelques études rapportent une performance de mémoire supérieure chez les femmes (Cahill et autres, 2001; Canli et autres, 2002; Herz et Cupchik, 1995, Seidlitz et Diener, 1998), tandis que d'autres n'ont trouvé aucune différence entre les sexes (Bremner et autres, 2001; Piefke et autres, 2005). De plus, des études utilisant la neuro-imagerie fonctionnelle ont trouvé des différences quant aux régions d'activation chez les hommes et chez les femmes lorsqu'ils se souvenaient des événements émotionnels (Bremner et autres, 2001; Cahill et autres, 2001; Canli et autres, 2002; Piefke et autres, 2005).

Cependant, si les événements émotionnels mentionnés ci-dessus devaient se produire chez une personne atteinte de schizophrénie, les souvenirs de ces événements pourraient être moins importants. En fait, dans la majorité des cas, les études comportementales ont démontré que les patients atteints de schizophrénie sont altérés dans leur mémoire des événements émotionnels par rapport aux sujets témoins (Herbener, 2008).

La schizophrénie est un trouble psychiatrique complexe qui englobe des déficits dans le traitement émotionnel (Kohler et autres, 2000; Kohler et Martin, 2006) et les fonctions cognitives (Heinrichs et Zakzanis, 1998, Rund et Borg, 1999) avec des conséquences notables pour le fonctionnement social et le bien-être personnel (Green, 1996; Kee et autres, 2003). Ainsi, l'étude approfondie de la mémoire pour les événements émotionnels chez les patients atteints de schizophrénie était une occasion unique d'examiner les interactions potentielles entre les deux processus, c'est-à-dire le traitement des émotions et la mémoire épisodique.

La littérature scientifique regroupe une multitude d'articles de recherche examinant les fondements neurobiologiques de divers déficits mnésiques et émotionnels dans la schizophrénie par le biais des techniques de neuro-imagerie fonctionnelle. Par exemple, une méta-analyse par Achim et Lepage (Achim et Lepage, 2005) a montré que certaines régions du cerveau présentent des activations significativement différentes entre les participants témoins et les patients schizophrènes au cours des tâches de mémoire épisodique, incluant le cortex préfrontal, le cortex temporal médian et le cervelet. En ce qui concerne les émotions, la diminution des activations dans le système limbique (par exemple : l'amygdale, le cortex préfrontal médian) chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets témoins a été constatée pour expliquer les déficits émotionnels chez ces patients (voir : Gur et autres, 2002; Takahashi et autres, 2004). Il convient de mentionner que ce ne sont pas toutes les études qui ont trouvé des déficits dans le fonctionnement neurologique chez les patients atteints de schizophrénie durant le traitement des émotions (Dowd et Barch, 2009; Taylor et autres, 2002). Dans tous les cas, les fonctions cérébrales associées à l'interaction entre ces deux processus, à savoir le traitement des émotions et la mémoire épisodique dans la schizophrénie, demeurent inexplorées dans la littérature.

Il est également intéressant de noter que les recherches sur la schizophrénie, y compris les études mentionnées ci-dessus, ont généralement combiné des hommes et des femmes dans un même groupe expérimental, malgré les différences sexuelles dans l'expression clinique et épidémiologique de la maladie, ainsi que l'existence de différences entre les sexes dans la population générale dans plusieurs domaines émotionnels et cognitifs (Hamann et Canli, 2004; Neave et autres, 1999). Par exemple, il a été signalé que les femmes schizophrènes, par rapport aux hommes, avaient : (a) un âge de début de la maladie plus tardif, (b) des caractéristiques affectives plus importantes, (c) des symptômes négatifs moins importants et (d), en général, une maladie moins sévère (Angermeyer et autres, 1989; Gur et autres, 1996; Leung et Chue, 2000). Bien que les différences entre les hommes et les femmes dans ces domaines aient été documentées, les recherches sur les différences entre les sexes dans les fonctions cérébrales sont rares. Une des seules preuves existantes des différences entre les sexes dans l'activation cérébrale chez les patients schizophrènes provient de notre groupe de recherche. Plus précisément, en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), nous avons documenté des différences significatives dans l'activation cérébrale

entre les hommes et les femmes atteints de schizophrénie au cours du traitement émotionnel (Mendrek et autres 2006; 2007) et lors d'une tâche d'habileté visuo-spatiale (Jimenez et autres, 2010). Ainsi, tenant compte de ce que nous avons trouvé dans notre sous-échantillon de personnes atteintes de schizophrénie et suivant la littérature étayant l'existence de différences sexuelles dans le comportement et le fonctionnement du cerveau de la mémoire émotionnelle dans la population en général, il est logique d'assumer que le sexe des patients testés joue un rôle important dans les études de neuro-imagerie fonctionnelle de la mémoire émotionnelle. À ce jour, les recherches qui portent sur la mémoire émotionnelle chez les personnes schizophrènes ne considèrent pas le sexe comme étant une covariable d'intérêt.

Dans cet esprit, le texte suivant présentera des données préliminaires que nous avons recueillies chez des hommes et des femmes témoins et atteints de schizophrénie au cours d'une tâche de mémoire émotionnelle en utilisant l'IRMf. Avec notre étude, il sera possible d'éclaircir les différents mécanismes neuronaux impliqués dans la mémoire émotionnelle chez les hommes et les femmes schizophrènes et, peut-être, de faire finalement la lumière sur les facteurs biologiques qui contribuent à la physiopathologie de la schizophrénie et de fournir un aperçu des efforts de personnalisation de traitement de la maladie fondée sur le sexe.

## Méthodologie

L'IRMf a été la technique utilisée dans cette étude pour explorer les différences sexuelles de l'activité cérébrale au cours du rappel de stimuli émotionnels en mémoire. Cette méthode d'imagerie fonctionnelle a permis d'identifier des modèles d'activation à grande échelle liés à des processus cognitifs d'ordre supérieur (par exemple le langage, la mémoire et la régulation émotionnelle). L'IRMf ne mesure pas directement l'activité neuronale dans le cerveau, mais cette technique d'imagerie profite du fait qu'une augmentation de l'activité neuronale entraîne une augmentation du débit sanguin (c.-à-d. sang oxygéné) dans les zones actives du cerveau. L'IRMf mesure les aires qui sont activées en prenant en compte les propriétés magnétiques de l'hémoglobine contenue dans le sang. La désoxyhémoglobine (le sang non oxygéné) est paramagnétique (perturbe donc le champ magnétique de l'IRMf), tandis que l'oxyhémoglobine (le sang oxygéné) ne l'est pas. Autrement dit, l'IRMf mesure le rapport entre ces deux molécules, ce qui quantifie l'activation du cerveau.

Trente-deux patients atteints de schizophrénie (16 femmes et 16 hommes) et trente-cinq sujets sains (17 femmes et 18 hommes) appariés en âge, niveau d'éducation parentale et statut socioéconomique, ont effectué une tâche de mémoire épisodique émotionnelle alors qu'ils étaient dans un scanner IRMf. Aucune différence significative n'a été démontrée chez les hommes et les femmes dans le groupe de patients en ce qui concerne la sévérité des symptômes et des médications prescrites. La tâche consistait à alterner des blocs d'images négatives (par exemple

des scènes de guerre, des accidents de voiture, des visages en colère, etc.) et des images neutres (par exemple un visage neutre, une tasse, une voiture) sélectionnées dans le système international d'images affectives (IAPS, Lang et autres, 1988). L'IAPS se compose d'un ensemble important de photographies standardisées et émotionnellement évocatrices qui englobent un large éventail de catégories sémantiques et, est donc approprié pour ce type d'expérimentation. La moitié des photos de chaque bloc était nouvelle et n'avait donc jamais été vue par les sujets, alors que l'autre moitié des images avait été affichée précédemment, provenant d'une tâche de traitement des émotions effectuée par les participants environ 15 minutes auparavant. La tâche des participants consistait à indiquer, en appuyant sur le bouton correspondant, s'ils avaient ou non vu les images antérieurement. Au total, deux blocs d'images négatives et deux blocs d'images neutres (avec 10 images par bloc) entremêlées avec des périodes de repos ont été présentés aux participants. En général, les stimuli négatifs influençaient plus fortement les processus cognitifs que les stimuli positifs, même quand les caractéristiques d'intensité étaient équilibrées entre les valences (Ito et autres, 1998). Les études sur la mémoire émotionnelle, dans les deux populations, soit témoin (Canli et autres, 2002; Cahill et autres, 2004), soit clinique (Hall et autres, 2007; Herbener et autres, 2007; Mathews et Barch 2004), ont amené des résultats significatifs lors de l'utilisation de stimuli négatifs ayant une intensité émotionnelle élevée. Ainsi, pour les besoins de cette étude préliminaire, nous avons analysé les activations cérébrales associées à la mémoire émotionnelle en visant uniquement les images les plus aversives (par exemple des scènes de guerre atroces, des attaques violentes). À la fin de chaque session d'IRMf, les sujets ont évalué subjectivement leur expérience émotionnelle associée aux différents blocs d'images des tâches précédentes.

Il convient également de noter que le niveau des activations cérébrales lors de l'IRMf était toujours mesuré par rapport à une autre condition et, par conséquent, l'étude de neuro-imagerie dépendait de ce qu'on appelle la logique de soustraction. Dans la logique de soustraction, deux événements qui diffèrent par un facteur unique sont comparés. Ainsi, pour l'analyse des données dans la présente étude, nous avons soustrait l'activation cérébrale associée à la mémoire des stimuli neutres de l'activation liée à la mémoire des stimuli émotionnels. Dans cette situation, l'élément qui était prétendument différent entre les deux conditions était notre effet de l'intérêt : les processus de la mémoire impliqués dans le rappel des stimuli émotionnels.

## Résultats

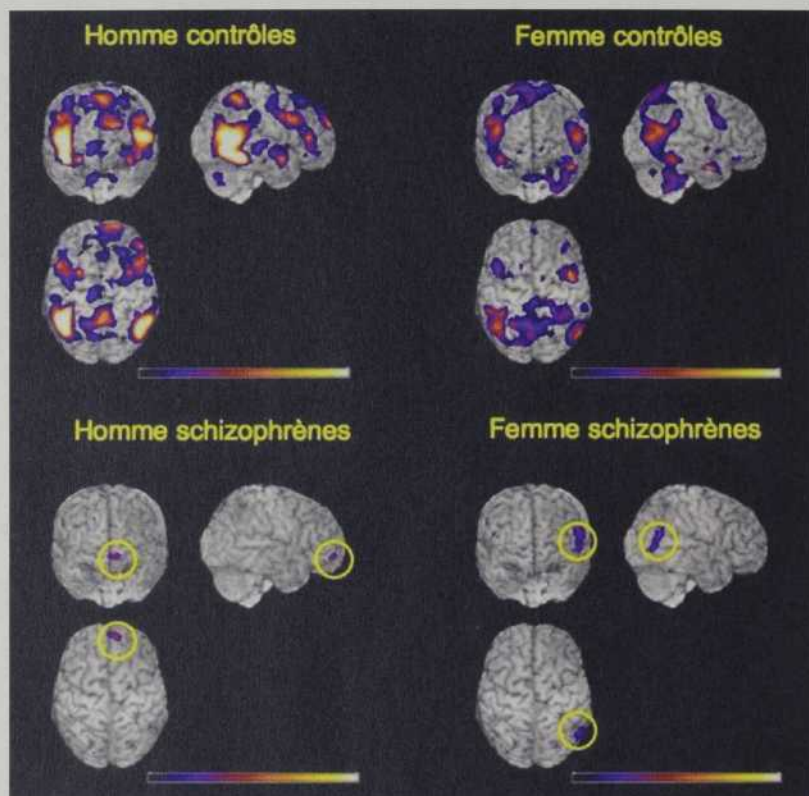
### Résultats comportementaux

Aucune différence significative n'a été observée entre les sujets sains du groupe témoin et les patients atteints de schizophrénie dans leur évaluation subjective des images aversives ( $t = 0,99$ ,  $p > 0,05$ ). En ce qui concerne les différences entre les sexes, les femmes du groupe témoin ont trouvé les images négatives considérablement plus émotionnelles comparativement aux hommes du même groupe ( $t = -2,07$ ,  $p = 0,046$ ). En comparaison, il n'y avait pas de différences significatives entre les hommes et les femmes atteints de schizophrénie dans l'intensité des réactions subjectives envers les images émotionnelles ( $t = 1,07$ ,  $p > 0,05$ ). En ce qui concerne les performances de la mémoire émotionnelle, les sujets du groupe témoin avaient un meilleur souvenir des images déplaisantes par rapport aux patients atteints de schizophrénie ( $t = 4,63$ ,  $p < 0,001$ ). Fait intéressant, les hommes et les femmes, dans les deux groupes, se souvenaient des images émotionnelles dans la même proportion (Témoins :  $t = 1,34$ ,  $p > 0,05$ ; Patients :  $t = -0,032$ ,  $p > 0,05$ ).

### Résultats de l'IRMf

En général, le modèle d'activation cérébrale au cours de la remémoration des images négatives, par rapport à la récupération des images neutres, chez les hommes et chez les femmes du groupe témoin, était globalement similaire. Les activités cérébrales des deux groupes de sujets étaient localisées dans le cortex temporal (temporal moyen, médian et inférieur), le cervelet et les régions du cortex préfrontal (supérieur, inférieur et orbito-frontal). Néanmoins, malgré les aires d'activations cérébrales comparables entre les sexes, les hommes du groupe témoin ont démontré des activations cérébrales un peu plus intenses et plus généralisées par rapport aux femmes du même groupe. En contraste avec ce qui a été observé chez des sujets sains, les patients schizophrènes avaient des activations cérébrales sensiblement diminuées pendant la récupération des stimuli négatifs et ils avaient des modèles d'activations cérébrales différents selon le sexe. Alors que les hommes atteints de schizophrénie avaient des activations cérébrales restreintes dans le cortex orbito-frontal médian, les femmes atteintes de schizophrénie avaient des activations cérébrales limitées à la région temporale médiane (voir figure 1).

Figure 1

ACTIVATIONS CÉRÉBRALES LIÉES  
À LA MÉMOIRE ÉMOTIONNELLE

L'échelle de couleur représente les variations des scores Z. L'importance de l'activation cérébrale augmente avec les changements de couleurs allant du bleu, représentant le moins significatif, au blanc, qui équivaut au plus significatif.

## Discussion

Chez les sujets sains, les hommes et les femmes montraient des différences dans les modèles d'activation cérébrale durant la récupération des images émotionnelles de leur mémoire. Les deux sexes du groupe témoin ont démontré des aires d'activations cérébrales dans les mêmes régions du cerveau que celles rapportées dans les études antérieures en mémoire émotionnelle, incluant le cortex temporal, le cortex préfrontal et le cervelet (Hamann, 2001; LeDoux, 1993). Cependant, les hommes présentaient des activations cérébrales plus intenses et plus étendues par rapport aux femmes. Ces résultats sont surprenants étant donné le fait qu'il n'y avait pas de différence entre les hommes et les femmes dans les performances pour la tâche de mémoire émotionnelle et que les femmes

ont noté les images négatives significativement plus émotionnelles en comparaison avec les hommes. Ces résultats sont également surprenants lorsqu'on considère que, en général, dans la littérature scientifique actuelle, les femmes montrent de plus fortes réponses psychophysiologiques à des stimuli émotionnels et sont plus émotionnellement expressives que les hommes (Kring et Gordon, 1998; Nater et autres, 2006).

Seul un petit nombre de recherches en neuro-imagerie ont étudié les activations cérébrales liées à la récupération de la mémoire émotionnelle dans la population en général (Bremner et autres, 2001; Peifke et autres, 2005). Par exemple, Bremner et ses collègues (2001) ont signalé la participation d'un large réseau de régions cérébrales impliquées dans le souvenir des mots émotionnels chez les femmes comparativement aux hommes. D'un autre côté, Peifke et autres (2005), dans le cadre d'une recherche en IRMf sur la mémoire émotionnelle autobiographique, ont relevé certains mécanismes neuronaux communs et d'autres différents entre les hommes et les femmes. Dans la présente étude, nous avons suggéré que les distinctions chez les hommes et les femmes dans les activations cérébrales pouvaient refléter des diversités dans leurs stratégies cognitives lors de la production des réponses au cours de la tâche de mémoire.

Les résultats en neuro-imagerie fonctionnelle du groupe de patients atteints de schizophrénie ont démontré une déficience globale des fonctions cérébrales au cours de la tâche de mémoire émotionnelle par rapport au groupe témoin. Ces résultats concordent avec des études antérieures portant sur le traitement des émotions (Gur et autres, 2002; Schneider et autres, 1998; Takahashi et autres, 2004) et sur la mémoire épisodique dans la schizophrénie (Achim et Lepage, 2005). Néanmoins, les hommes et les femmes atteints de schizophrénie activeraient des réseaux de neurones différents au cours de la récupération des images très négatives dans la mémoire : le cortex temporal moyen était activé chez les femmes atteintes de schizophrénie tandis que le cortex orbito-frontal médian était activé chez les hommes du groupes de patients. Ces deux régions ont déjà été liées aux émotions et à la mémoire émotionnelle. Le cortex temporal moyen serait impliqué dans un processus visuel de haut niveau, plus précisément dans la perception de l'aspect social des visages (Adolphs, 2002; Allison et autres, 2000), y compris le traitement des visages heureux et en colère (Batty et Taylor, 2003; Critchley et autres, 2000). Dans la schizophrénie, le gyrus temporal moyen serait activé au cours du traitement des expressions faciales négatives (Phillips et autres, 1999). Le cortex orbito-frontal, faisant partie du système limbique, a été relié à divers rôles, y compris le traitement des émotions (Bechara et autres, 2000) et, plus spécifique à notre étude, à l'intégration des processus émotionnels et cognitifs, comme la mémoire émotionnelle. En particulier, une importante activité orbito-frontale a été signalée au cours du rappel des événements de vie heureux ou tristes (George et autres, 1995; Heilman et Gilmore, 1998), ainsi que la reconnaissance de mots à partir d'un contexte négatif (Lewis et autres, 2005) et à partir d'un contexte positif par rapport aux contextes neutres (Maratos et autres, 2001). Nos résultats corroborent nos précédentes

observations dans la mesure où ils suggèrent que le cortex orbito-frontal médian serait engagé lors de la reconnaissance des images très négatives dans la population en général et chez les hommes en particulier, atteints de schizophrénie.

Seules quelques études ont exploré les différents corrélats neuronaux qui existent entre les sexes dans les fonctions cognitives chez les personnes souffrant de schizophrénie et aucune n'a étudié spécifiquement la mémoire émotionnelle épisodique. Toutefois, les résultats antérieurs de notre groupe ont illustré des différences entre les hommes et les femmes atteints de schizophrénie au niveau du traitement des émotions (Mendrek et autres, 2006; 2007) et de la mémoire épisodique (Guillem et autres, 2009). Avec leurs résultats, ils ont pu actualiser la théorie de la présence d'un renversement possible du dimorphisme sexuel normal chez les personnes atteintes de schizophrénie. Bien que la présente étude n'ait pas exposé un schéma similaire, nous avons fourni des preuves au niveau des fonctions cérébrales que les hommes et les femmes atteints de schizophrénie utiliseraient de manière différente leurs processus de mémoire émotionnelle, malgré des performances comparables. Nos résultats sont considérables, car ils mettent l'accent sur l'importance de continuer les recherches en schizophrénie et plus spécifiquement les études approfondies sur les fonctions cognitives du cerveau, séparément chez les hommes et les femmes.

### Références bibliographiques

- Achim, A.M., Lepage, M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 187, p. 500-509.
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Curr Op Neurobiol* 12, p. 169-177.
- Allison, T., Puce, A., McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cog Sci* 4, p. 267-278.
- Angermeyer, M.C., Goldstein, J.M., Kuehn, L. (1989). Gender differences in schizophrenia: rehospitalization and community survival. *Psychol Med* 19, p. 365-382.
- Batty, M., Taylor, M.J. (2003). Early processing of the six basic facial emotional expressions. *Cog Brain Res* 17, p. 613-620.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10, p. 295-307.
- Bradley, M.M., Greenwald, M.K., Petry, M.C., Lang, P.J. (1992). Remembering pictures: pleasure and arousal in memory. *J Exp Psychol: Learn, Mem, Cog* 18, p. 379-390.
- Bremner, J.D., Soufer, R., McCarthy, G., Delaney, R., Staib, L.H., Duncan, J.S., Charney, D.S. (2001). Gender differences in cognitive and neural correlates of remembrance of emotional words. *Psychopharmacology Bull* 35, p. 55-78.

- Cahill, L., Haier, R.J., White, N.S., Fallon, J., Kilpatrick, L., Lawrence, C., Potkin, S.G., Alkire, M.T. (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem* 75, p. 1-9.
- Cahill, L., Uncapher, M., Kilpatrick, L., Alkire, M.T., Turner, J. (2004). Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn Mem* 11, p. 261-266.
- Canli, T., Desmond, J.E., Zhao, Z., Gabrieli, J.D. (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, p. 10789-10794.
- Christanson, S. (1987). Memory for traumatic events. *Appl Cog Psychol* 1, p. 225-239.
- Critchley, H., Daly, E., Phillips, M., Brammer, M., Bullmore, E., Williams, S., Van Amelsvoort, T., Robertson, D., David, A., Murphy, D. (2000). Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Map* 9, p. 93-105.
- Dowd, E.C., Barch, D.M. (2009). Anhedonia and Emotional Experience in Schizophrenia: Neural and Behavioral Indicators. *Biol Psychiatry* 67, p. 902-911.
- George, M.S., Ketter, T.A., Parekh, P.I., Horwitz, B., Herscovitch, P., Post, R.M. (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 152, p. 341-351.
- Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153, p. 321-330.
- Guillem, F., Mendrek, A., Lavoie, M.E., Pampoulova, T., Stip, E. (2009). Sex differences in memory processing in schizophrenia: an event-related potential (ERP) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33, p. 1-10.
- Gur, R.E., McGrath, C., Chan, R.M., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B.I., Kohler, C., Alsup, D., Maldjian, J., Ragland, J.D., Gur, R.C. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159, p. 1992-1999.
- Gur, R.E., Petty, R.G., Turetsky, B.I., Gur, R.C. (1996). Schizophrenia throughout life: sex differences in severity and profile of symptoms. *Schizophr Res* 21, p. 1-12.
- Hall, J., Harris, J.M., McKirdy, J.W., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. (2007). Emotional memory in schizophrenia. *Neuropsychologia* 45, p. 1152-1159.
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cog Sci* 5, p. 394-400.
- Hamann, S., Canli, T. (2004). Individual differences in emotion processing. *Curr Op Neurobiol* 14, p. 233-238.
- Heilman, K.M., Gilmore, R.L. (1998). Cortical influences in emotion. *J Clin Neurophysiol* 15, p. 409-423.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, p. 426-445.

- Herbener, E.S. (2008). Emotional memory in schizophrenia. *Schizophr Bull* 34, p. 875-887.
- Herbener, E.S., Rosen, C., Khine, T., Sweeney, J.A. (2007). Failure of positive but not negative emotional valence to enhance memory in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 116, p. 43-55.
- Herz, R.S., Cupchik, G.C. (1995). The emotional distinctiveness of odor-evoked memories. *Chem Senses* 20, p. 517-528.
- Ito, T.A., Larsen, J.T., Smith, N.K., Cacioppo, J.T. (1998). Negative information weighs more heavily on the brain: the negativity bias in evaluative categorizations. *J Pers Soc Psychol* 75, p. 887-900.
- Jimenez, J.A., Mancini-Marie, A., Lakis, N., Rinaldi, M., Mendrek, A. (2010). Disturbed sexual dimorphism of brain activation during mental rotation in schizophrenia. *Schizophr Res* 122, p. 53-62.
- Kee, K.S., Green, M.F., Mintz, J., Brekke, J.S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophr Bull* 29, p. 487-497.
- Kensinger, E.A., Corkin, S. (2003). Memory enhancement for emotional words: are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Mem Cog* 31, p. 1169-1180.
- Kohler, C.G., Bilker, W., Hagendoorn, M., Gur, R.E., Gur, R.C. (2000). Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry* 48, p. 127-136.
- Kohler, C.G., Martin, E.A. (2006). Emotional processing in schizophrenia. *Cog Neuropsychiatry* 11, p. 250-271.
- Kring, A.M., Gordon, A.H. (1998). Sex differences in emotion: expression, experience, and physiology. *J Pers Soc Psychol* 74, p. 686-703.
- LaBar, K.S., Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 7, p. 54-64.
- Lang, P.J., Öhman, A., Vaitl, D. (1988). *The International Affective Picture System* (photographic slides). Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, Gainesville, FL.
- LeDoux, J.E. (1993). Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res* 58, p. 69-79.
- Leung, A., Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Psychiatr Scand Suppl* 401, p. 3-38.
- Lewis, P.A., Critchley, H.D., Smith, A.P., Dolan, R.J. (2005). Brain mechanisms for mood congruent memory facilitation. *Neuroimage* 25, p. 1214-1223.
- Maratos, E.J., Dolan, R.J., Morris, J.S., Henson, R.N., Rugg, M.D. (2001). Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia* 39, p. 910-920.
- Mathews, J.R., Barch, D. (2004). Episodic memory for emotional and nonemotional words in schizophrenia. *Cog Emotion* 18, p. 721-740.

- Mendrek, A., Mancini-Marie, A., Fahim, C., Stip, E. (2006). Sex differences in the processing of aversive stimuli by schizophrenia patients: An fMRI study. *Schizophr Res* 81, p. 149.
- Mendrek, A., Mancini-Marie, A., Fahim, C., Stip, E. (2007). Sex differences in the cerebral function associated with processing of aversive stimuli by schizophrenia patients. *Aust N Zeal J Psychiatry* 41, p. 136-141.
- Nater, U.M., Abbruzzese, E., Krebs, M., Ehlert, U. (2006). Sex differences in emotional and psychophysiological responses to musical stimuli. *Int J Psychophysiol* 62, p. 300-308.
- Neave, N., Menaged, M., Weightman, D.R. (1999). Sex differences in cognition: the role of testosterone and sexual orientation. *Brain Cog* 41, p. 245-262.
- Phillips, M.L., Williams, L., Senior, C., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., Andrew, C., Williams, S.C., David, A.S. (1999). A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatry Res* 92, p. 11-31.
- Piefke, M., Weiss, P.H., Markowitsch, H.J., Fink, G.R. (2005). Gender differences in the functional neuroanatomy of emotional episodic autobiographical memory. *Hum Brain Map* 24, p. 313-324.
- Rund, B.R., Borg, N.E. (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatr Scand* 100, p. 85-95.
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Salloum, J.B., Posse, S., Grodd, W., Muller-Gartner, H.W. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res* 34, p. 133-142.
- Seidlitz, L., Diener, E. (1998). Sex differences in the recall of affective experiences. *J Pers Soc Psychol* 74, p. 262-271.
- Takahashi, H., Koeda, M., Oda, K., Matsuda, T., Matsushima, E., Matsuura, M., Asai, K., Okubo, Y. (2004). An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage* 22, p. 1247-1254.
- Taylor, S.F., Liberzon, I., Decker, L.R., Koeppe, R.A. (2002). A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophr Res* 58, p. 159-172.



## Chapitre 7

# ALTÉRATION DE LA MODULATION COGNITIVE ET ÉMOTIONNELLE DE L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

*Aurélie Royer, Fabien Christian Schneider,  
Adrianna Mendrek et Emmanuel Stip*

### Introduction

Les recherches en psychologie et en neurosciences effectuées au laboratoire ou dans la vie quotidienne démontrent de fortes interactions entre le traitement de l'émotion et de la cognition dans le comportement humain. L'émotion et la cognition sont en effet deux aspects majeurs de la vie mentale. Ils sont considérés comme distincts et interagissant fortement (Eckman et Davidson, 1994; Martin et Clore, 2001). L'activité cognitive peut atténuer les états émotionnels et inversement, des facteurs émotionnels peuvent affecter la performance cognitive (Drevets et Raichle, 1998), notamment attentionnelle (Stormark et autres, 1995). Cette interaction entre émotion et cognition a un retentissement important sur notre vie quotidienne; notamment au niveau social.

Lors de la réalisation de tâches émotionnelles, différentes techniques de neuro-imagerie ont montré que l'activité cérébrale augmente dans l'amygdale, le cortex orbito-frontal et le cortex cingulaire antérieur ventral. L'activité de ces mêmes régions est réduite pendant des tâches attentionnelles (Eckman et Davidson, 1994; Martin et Clore, 2001). À l'inverse, dans des aires sous-tendant les fonctions cognitives - cortex cingulaire antérieur dorsal et le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) -, l'activité augmente pendant des tâches attentionnelles, et diminue pendant des états émotionnels induits ou pathologiques (Drevets et Raichle, 1998; Simpson et autres, 2000). Une hypothèse serait que les systèmes neuronaux impliqués dans certains traitements cognitifs seraient désactivés car les ressources attentionnelles sont allouées à traiter l'émotion. Une hypoactivation du dlPFC et du gyrus cingulaire antérieur dorsal (dGCA) refléteraient ainsi une baisse de l'activité neuronale dans ces aires car d'autres régions, impliquées dans le traitement émotionnel, seraient activées (Drevets et Raichle, 1998). Bien que la nature spécifique de tels schémas réciproques reste floue, ils peuvent refléter une interaction importante pendant la mise en œuvre d'opérations mentales. Le PFC latéral, critique pour la mémoire de travail et le comportement à but dirigé (Goldman-Rakic, 1987; Braver et autres, 1997; Smith et Jonides, 1999), est aussi impliqué dans le traitement des émotions (Davidson et Hugdahl, 1995; Harmon-Jones et Sigelman, 2001). De plus, Gray et autres (2002) ont montré que ce serait une région permettant une interaction entre émotion et cognition, de même que le PFC médian qui jouerait également un rôle dans cette intégration (Damasio, 1994; Bechara et autres, 1994). Les connexions

entre cette région et l'amygdale sont bien établies (Carmichael et Price, 1995). Une modulation et une atténuation réciproques dans les PFC médian et latéral (incluant le cortex cingulaire antérieur) peuvent constituer la base neurophysiologique pour l'interaction émotion-cognition chez les sujets sains et permettrait une nouvelle approche des désordres psychiatriques (Northoff et autres, 2004).

La schizophrénie fait partie des désordres psychiatriques les plus sévères, amenant à des troubles affectifs et cognitifs. Les personnes atteintes de schizophrénie ont des difficultés à engager les réseaux neuronaux responsables du traitement des stimuli affectifs chargés négativement, dont l'amygdale, l'hippocampe et le cortex frontal ventral médian (Paradiso et autres, 2003). Il apparaît donc une profonde désorganisation cérébrale fonctionnelle en réponse aux stimuli émotionnels.

Les facteurs affectifs jouent un rôle important dans le développement, les traits cliniques, le pronostic et le traitement de la schizophrénie. Le circuit limbique ventral a souvent été impliqué dans le dysfonctionnement cognitif et affectif de la schizophrénie (Grace et Moore, 1998). Il peut influencer le traitement cognitif à travers des vaisseaux efférents d'un réseau thalamo-cortical qui module le PFC. Une activité réduite dans ce circuit chez les patients schizotypiques suggère une dysrégulation importante face aux stimuli aversifs. L'activité anormale dans les régions limbiques et striatales induite par les stimuli négatifs suggère qu'il existe un mécanisme à travers lequel l'affect négatif est associé à la perturbation cognitive, reliée elle-même au dIPFC, autant dans les troubles schizotypiques que dans la schizophrénie (Mohanty et autres, 2005). Ces auteurs proposent un défaut d'engagement des processus régulateurs du gyrus cingulaire rostral chez les personnes schizotypiques. Les stimuli émotionnels interrompraient alors le fonctionnement cognitif dans la schizophrénie.

Dans notre fonctionnement de tous les jours, il n'est pas rare que des stimuli émotionnels interfèrent avec un processus cognitif. Nous sommes en général capables de mener à son terme le processus cognitif tout en prenant en compte la composante émotionnelle. Les mécanismes de régulation et de contrôle intervenant alors sont essentiels dans la vie quotidienne. Cependant, ils sont défaillants dans la schizophrénie et peu de données sont disponibles dans la littérature. Ici, nous avons étudié l'activité cérébrale chez des patients schizophrènes lorsqu'ils devaient résoudre une telle situation. Pour cela, nous avons utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour caractériser l'activité cérébrale de patients schizophrènes lors d'une tâche d'interaction entre une émotion négative et un processus cognitif de mémoire à court terme.

## 1. Matériel et méthode

### 1.1 Population

Treize patients atteints de schizophrénie, selon les critères du DSM-IV, ont été recrutés au sein de l'hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine (Montréal, Québec). Les patients recevaient tous un traitement par antipsychotiques, typique ou atypique, sans modification depuis au moins un mois. La symptomatologie a été évaluée à l'aide de la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, Kay et autres, 1987).

Dix participants indemnes de pathologie psychiatrique ont également participé à l'étude. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets sont présentées dans le tableau 1.

Les critères d'exclusion pour tous les sujets étaient un quotient intellectuel inférieur à 70, des antécédents de traumatisme crânien, une pathologie neurologique ou somatique grave, des troubles liés à l'utilisation d'une substance psycho-active, et les contre-indications liées à l'IRM.

Tableau 1

### CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES, ET PERFORMANCES DES SUJETS

	PATIENTS	TÉMOINS
n	13	10
<i>DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES</i>		
Âge moyen (E.T.) Genre M : F	34,5 (9,8) 9 : 4	31,2 (8,1) 5 : 5
<i>DONNÉES CLINIQUES</i>		
PANSS :		
positif	18,1 (4,5)	
négatif	20,4 (5,5)	
général	41,2 (6,4)	
<i>PERFORMANCES</i>		
TR moyens en ms (E.T.)		
condition neutre	1591 (218)	1456 (167)
condition négative	1654 (203)	1497 (203)
% d'erreurs		
condition neutre	20 (8)	17 (7)
condition négative	17 (19)	13 (9)
% de non réponses		
condition neutre	16 (22)	2 (3)
condition négative	20 (17)	6 (11)

M, Masculin; F, Féminin; E.T., écart-type; TR, Temps de réaction.

L'étude a été approuvée par le Comité mixte d'éthique de la recherche - Regroupement Neuro-imagerie/Québec (CMER-RNQ). Après une description complète de l'étude, les consentements informés écrits ont été obtenus. Les sujets ont tous été rémunérés pour leur participation. Avant chaque session IRMf, tous les volontaires ont été entraînés à effectuer la tâche jusqu'à la compréhension complète des instructions. L'entraînement s'est déroulé en position couchée, sur le dos, dans un environnement reproduisant les conditions de l'examen d'IRMf.

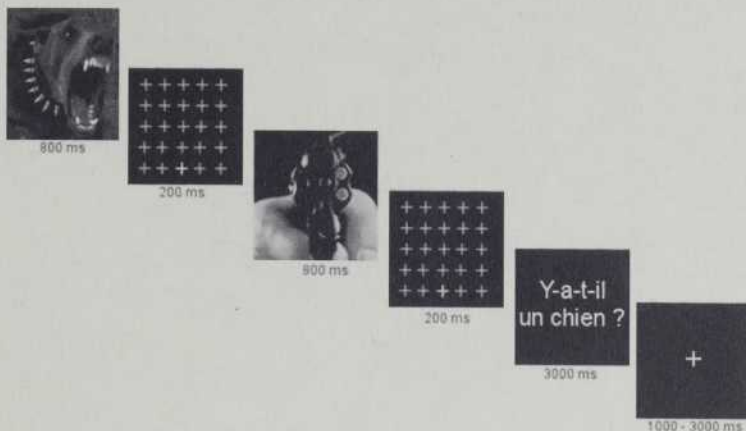
## 1.2 Paradigme expérimental

Les sujets ont effectué une tâche de mémoire à court terme sur des images provenant de l'International Affective Picture System (IAPS, Lang et autres, 1997). Des images, soit de valence neutre (1 - 3,99; niveau d'éveil de 4 - 7), soit de valence négative (4 - 6,5; niveau d'éveil de 2,5 - 4) ont été sélectionnées.

Le paradigme de la tâche est illustré dans la figure 1. La tâche consistait dans la présentation séquentielle de deux images à valence émotionnelle négative ou neutre (800 ms), suivies d'une question simple concernant l'une de ces images, à laquelle le sujet devait répondre « oui » ou « non » avec l'index ou le majeur de la main droite. Suivant chaque image, un masque était présenté durant une période brève (200 ms) de manière à éviter la persistance d'image rétinienne. Les essais ont été regroupés en blocs de 20 secondes selon leur contenu émotionnel (négatif ou neutre). L'intervalle inter-essais était de 1 à 3 secondes. Onze périodes de repos (fixation d'une croix) de durée variable (5 à 15 secondes, moyenne 10 secondes) alternaient avec les événements de la tâche. La durée du test IRMf était d'environ 30 minutes, incluant 4 acquisitions de 7,5 minutes.

Les performances (temps de réaction, nombre d'erreurs et de non-réponses) pour chaque condition (neutre et négative) de chaque sujet ont été enregistrées pendant l'examen IRMf (tableau 1). Les performances des sujets ont été étudiées à l'aide du logiciel SPSS (SPSS® 10.0 pour Windows®). Le seuil de significativité retenu était  $p < 0,05$ .

Figure 1



Paradigme expérimental. Un essai est constitué de la présentation successive de deux images (800 ms chacune). Un masque suit chaque image de manière à éliminer la persistance rétinienne. Une question est alors proposée aux participants sur le contenu des images. Les sujets disposent de trois secondes pour y répondre. Une croix de fixation est ensuite affichée pendant l'intervalle inter-essai (de durée variable 1-3 s).

### 1.3 Acquisitions IRMf

Le signal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) a été enregistré à l'aide de séquences écho-planaires refocalisées en écho de gradient dont les paramètres d'acquisition étaient les suivants : temps de répétition (TR) = 3000 ms, temps d'écho (TE) = 30 ms, angle de bascule  $90^\circ$ , matrice  $64 \times 64$  voxels. La machine utilisée était équipée d'un champ magnétique produisant une intensité de 3T (Trio, Siemens), ainsi que d'une antenne disposant de 12 canaux d'acquisition parallèle. Chaque volume cérébral ainsi acquis consistait en 41 coupes axiales contiguës de 3,5 mm d'épaisseur (résolution dans le plan :  $3,75 \text{ mm} \times 3,75 \text{ mm}$ ). Cent quarante-six volumes cérébraux étaient acquis à chaque acquisition en 7,5 minutes. Les mouvements des sujets étaient réduits au niveau du crâne à l'aide de supports souples.

#### Analyse des données IRMf

Nous avons utilisé la formulation classique du modèle linéaire général implémentée dans Statistical Parametric Mapping (SPM8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>). Pour chaque sujet, les images fonctionnelles furent tout d'abord réalignées pour corriger les mouvements involontaires effectués lors de l'acquisition (l'amplitude des mouvements estimée fut inférieure à  $3\text{mm}/3^\circ$  pour tous les sujets),

puis filtrées avec un filtre passe-haut pour éliminer les dérives du signal (souvent liées aux processus physiologiques), normalisées dans un atlas stéréotaxique (International Consortium for Brain Mapping) et convoluées spatialement avec un noyau gaussien 3D isotropique dont la largeur à mi-hauteur était de 8 mm.

Afin d'estimer l'influence des images émotionnellement négatives sur les processus de mémoire à court terme, nous avons calculé les contrastes suivants pour chaque individu : Neutre > fixation, Négative > fixation, Négative > Neutre et Neutre > Négative. Dans une analyse de second niveau, les différences intergroupes ont été également étudiées. Ces différences furent considérées comme significatives lorsque la probabilité de non-différence atteignait un seuil de  $p < 0,05$  corrigée pour comparaisons multiples (False Discovery Rate, Genovese et autres, 2002). Les captures d'écran des résultats ont été effectuées à l'aide de MRICro ([www.micro.com](http://www.micro.com)).

## 2. Résultats

### 2.1 Résultats comportementaux

Les analyses statistiques effectuées à l'aide du test-t de Student nous ont permis de révéler que les réponses de l'ensemble des sujets sont plus lentes lors de la présentation d'images négatives ( $p < 0,05$ ) que lors de la présentation d'images neutres (tableau 1), les patients schizophrènes tendant eux-mêmes à être moins rapides à répondre que les sujets témoins. Les patients omettent également de répondre à plus de questions par rapport aux témoins, et cela, quelle que soit la condition émotionnelle. Dans les deux groupes, le nombre de questions où les sujets ne répondent pas est plus important lors de la présentation d'images négatives. Cependant, on remarque que les sujets commettent moins d'erreurs lorsque la question porte sur les images négatives plutôt que sur les images neutres ( $p < 0,05$ ).

### 2.2 Résultats IRMf

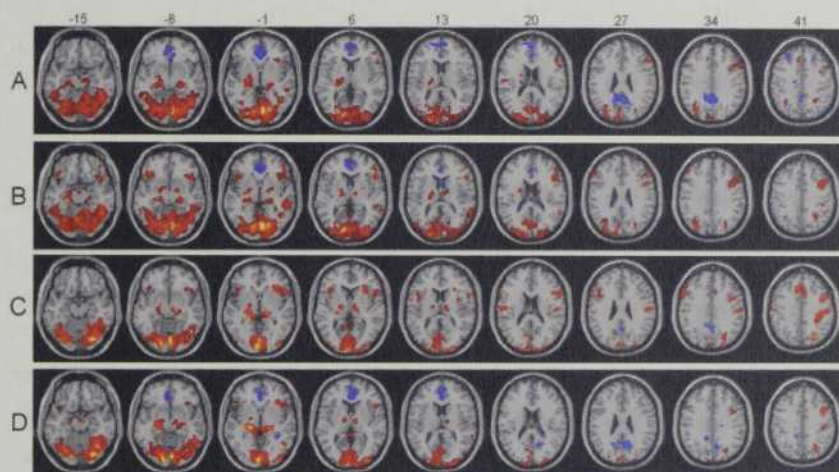
#### Mémoire à court terme

Lors de la présentation des images avec un contenu émotionnel neutre, l'activité liée à la tâche de mémoire à court terme peut être évaluée (figures 2A et 2C). On retrouve une large activité occipitale liée à la perception des stimuli lumineux auxquels nous ne ferons plus référence par la suite. Chez les sujets témoins, un large réseau fronto-pariétal bilatéral est actif lors de la réalisation de la tâche (figure 2A). Il comprend le dIPFC (aires de Brodman, BA 46 et 9), une partie du lobule pariétal inférieur (LPi, BA 40), du gyrus angulaire (BA 39) et du précinéus (BA 7, 19). Le dGCA (BA 32), les thalamus, les hippocampes, le gyrus para-hippocampique (BA 35) bilatéral, la partie antérieure de l'insula droite, le gyrus frontal

inférieur (BA 45-46) droit et le gyrus temporal médian (BA 21) droit sont également plus actifs lors de la réalisation de la tâche que lors des phases de repos (fixation d'une croix) chez les témoins. Par contre, certaines structures médianes (PFC inféro-médian et le gyrus cingulaire postérieur) sont moins actives pendant la réalisation des exercices de mémoire à court terme que lors des périodes de repos. Chez les patients schizophrènes (figure 2C), globalement le même schéma d'activation est retrouvé. On note néanmoins que l'activation de l'insula est bilatérale ici et que l'on n'observe pas d'activité dans le gyrus angulaire. De plus, les régions moins actives pendant la condition de mémoire par rapport aux périodes de repos semblent moins nombreuses que chez les témoins. En effet, seule une petite portion du gyrus cingulaire postérieur est alors détectée.

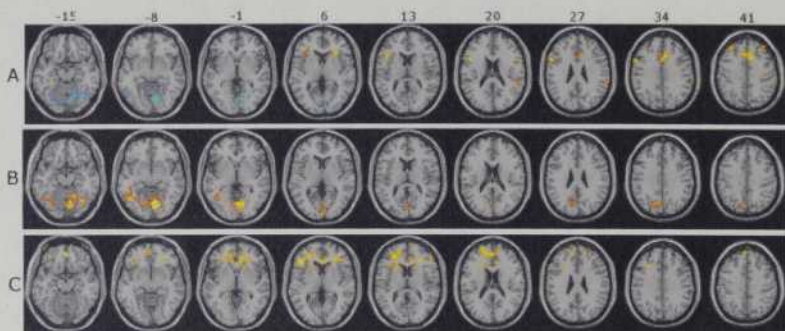
Lorsque des analyses intergroupes sont effectuées, les patients schizophrènes présentent alors une activité frontale plus importante que les sujets sains (figure 3A), notamment dans le dGCA (BA 24, 32), le dIPFC (BA 9, 45-46), le gyrus frontal moyen (BA 8), mais également dans la partie antérieure de l'insula. On note aussi une activité réduite dans des régions occipitales et le vermis.

Figure 2



Résultats d'IRMf pour les sujets témoins (A, images neutres; B, images négatives) et pour les patients schizophrènes (C, images neutres; D, images négatives). La tâche de mémoire à court terme est comparée aux périodes de fixation d'une croix. Les régions présentant une activité plus importante pendant la tâche de mémoire à court terme sont représentées sur une échelle de couleurs jaune-rouge et les régions où l'activité est plus importante pendant la fixation d'une croix en bleu. Le niveau (z) des coupes transversales est donné (en mm) dans l'espace ICBM en haut de la figure.

Figure 3



Comparaisons IRMf inter-groupes. Les régions où le signal BOLD est plus important chez les patients schizophrènes sont représentées en jaune-rouge et celles où l'activité est plus faible en bleu. Le seuil de significativité fut fixé à  $p < 0,05$  (corrigé pour comparaisons multiples par False Discovery Rate (Genovese et autres, 2002)).

A - condition neutre, B - condition négative, C - interaction entre condition émotionnelle (neutre, négatif) et groupe (patients schizophrènes, témoins). Le niveau (z) des coupes transversales est donné (en mm) dans l'espace ICBM en haut de la figure.

### Influence émotionnelle

Lorsque la tâche de mémoire à court terme est effectuée sur des images dont le contenu est déplaisant, les sujets sont alors dans une phase d'interaction entre les processus cognitifs et le traitement émotionnel des images. Les sujets témoins montrent alors une activité qui semble plus étendue que lors de la présentation des images neutres. On retrouve les hippocampes et le gyrus para-hippocampique, les amygdales, le gyrus frontal inférieur (BA 45-47) bilatéral, le gyrus temporal médian (BA 21) bilatéral, le dlPFC (BA9, 46) bilatéral, les thalamus, la tête des noyaux caudés, le gyrus angulaire (BA 39) bilatéral, le LPi (BA 7, 40) bilatéral ainsi que le dGCA (BA 32). Seul le PFC inféro-médian est moins actif pendant la tâche de mémoire à court terme que pendant les périodes de repos. À l'inverse, chez les patients schizophrènes (figure 2D), on retrouve une activité moins étendue lorsque les images sont déplaisantes dans les régions suivantes : amygdale gauche, thalamus, insula antérieure droite, gyrus frontal inférieur (BA 47), dlPFC (BA 9, 46), hippocampes, gyrus para-hippocampique, précunéus (BA 7) et LPi (BA 40) droit. Les régions où l'activité est plus importante pendant les phases de repos (en bleu sur la figure 2D) semblent plus volumineuses lors de la présentation d'images négatives chez les patients schizophrènes à l'inverse des sujets témoins. Elles comprennent notamment le cortex préfrontal inféro-médian et le gyrus cingulaire postérieur. Lorsque l'on compare les deux groupes, une activité plus importante est alors observée chez les patients schizophrènes que chez les témoins (figure 3B) dans le vermis, le précunéus et des régions occipitales.

De manière à mettre en évidence spécifiquement les processus neuronaux anormaux chez les patients lors de l'interférence entre émotion et cognition, nous avons calculé l'interaction du dessin factoriel groupe x condition émotionnelle : (patients, témoins) x (images neutres, images négatives). On retrouve alors (figure 3C) la partie rostrale du GCA (rGCA, BA 24, 32) ainsi que sa portion dorsale, le cortex orbito-frontal médian (BA 11) et latéral (bilatéral BA 11), la portion antérieure de l'insula (bilatérale), le dlPFC (bilatéral, BA 9, 45-46), le gyrus frontal médian (BA 8), le gyrus frontal moyen (bilatéral, BA 10) et la tête du noyau caudé (bilatéral). L'estimation de l'activité cérébrale fut extraite pour ces régions et les figures 4 et 5 illustrent le sens des interactions sous forme d'histogrammes.

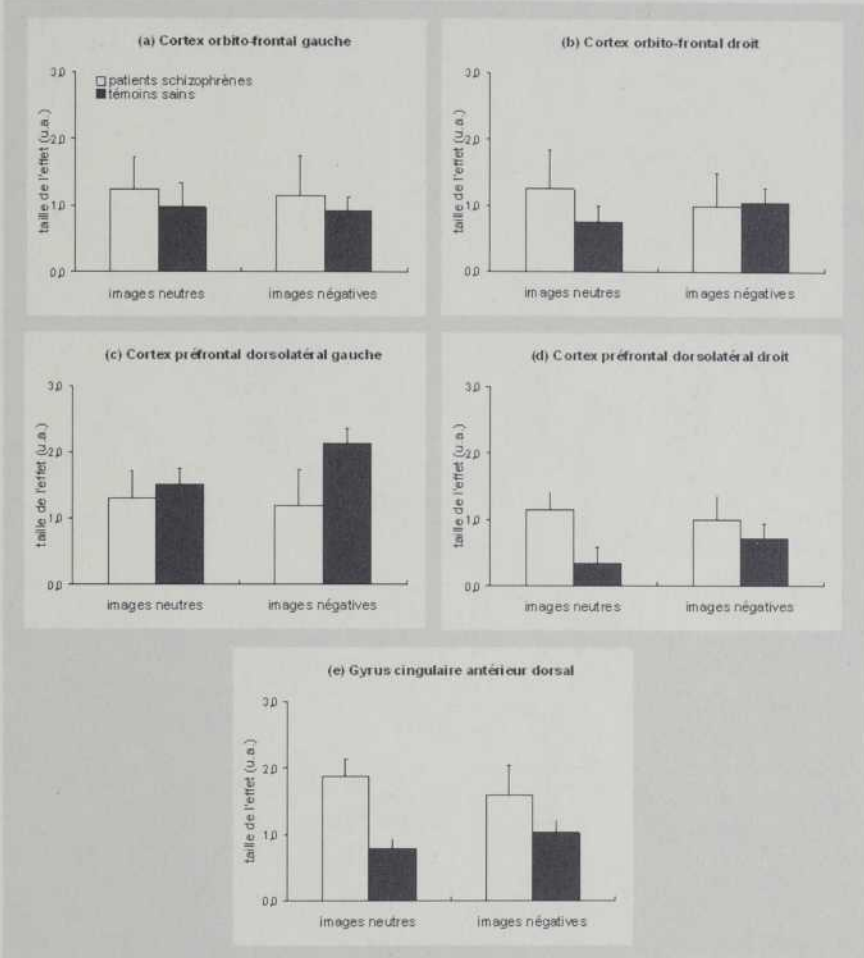
### 3. Discussion

La tâche de mémoire à court terme que nous avons utilisée ici induit une activité importante dans un réseau fronto-pariétal qui a été très souvent décrit dans la réalisation de tâches attentionnelles et de mémoire de travail. De plus, chez les sujets sains, l'amygdale est activée lorsque les images contiennent une valence négative (figure 2), ce qui reflète sans doute le traitement émotionnel de ces images (Morris et autres, 1996, 1998; Damasio et autres, 1999; Thomas et autres, 2001). Chez les patients schizophrènes, lors de la réalisation de l'exercice de mémoire sans contenu émotionnel, nous avons pu observer une « hyperactivité » du réseau fronto-pariétal dans l'hémisphère droit ainsi que d'un certain nombre d'autres régions frontales (figure 3A). Ce type d'activité plus importante que la normale dans la schizophrénie a également été observé dans la littérature notamment pour des tests de mémoire de travail (Seidman et autres, 1998; Callicott et autres, 2003; Thermenos et autres, 2004; Royer et autres, 2009) et semble refléter un effort accru chez les patients pour effectuer la tâche (Mendrek et autres, 2005). En outre, plusieurs observations (Meyer-Lindenberg et autres, 2001; Kim et autres, 2009) ont montré une connectivité fonctionnelle anormale entre les régions frontale et pariétale impliquées dans la performance de tâches de mémoire de travail. Il est à noter que d'autres travaux ont aussi montré une hypofrontalité, c'est-à-dire une activité frontale moindre chez les patients schizophrènes, dans des tâches d'inhibition (Rubia et autres, 2001; Yücel et autres, 2002; McNeely et autres, 2003) et de mémoire de travail (Weinberger et autres, 1986; Barch, Carter, et autres, 2001; Perlstein et autres, 2001; Callicott et autres, 2003). Aucun consensus n'a été obtenu à ce jour pour expliquer les résultats discordants précédemment obtenus.

Dans cette étude, nous avons modulé le contenu émotionnel (de valence négative) dans les images à mémoriser. Pour dégager les anomalies d'activité cérébrale des patients schizophrènes dans l'intégration du contenu émotionnel lors de la réalisation de la tâche, nous avons calculé l'interaction de notre dessin factoriel à deux facteurs (groupe x type d'images). Nous avons alors obtenu de nombreuses différences (figure 3C) dans le lobe frontal entre les groupes et les conditions émotionnelles que l'on peut classer en deux catégories : des différences dans les régions où

L'activité est plus importante dans la condition de mémoire à court terme que pendant les phases de repos (figure 4) et des régions où l'activité diminue entre ces deux conditions (figure 5). Le fait que l'activité de certaines régions cérébrales puisse être plus importante pendant des périodes de repos (ici les sujets devaient fixer une croix) que pendant la mémorisation d'informations peut paraître au premier abord contre-intuitif. En effet, pour estimer l'activité cérébrale, le signal BOLD est classiquement comparé entre un état de référence et un état expérimental (mémoriser des images dans notre cas). Les hausses d'activité (ou activations) entre les conditions de référence et les conditions expérimentales reflètent alors l'effet d'intérêt que nous souhaitons mettre en évidence. Néanmoins, pendant la dernière décennie, de nombreux travaux (Mazoyer et autres, 2001; Harrison et autres, 2007; Mannell et autres, 2010) ont montré que le signal BOLD pouvait aussi diminuer; c'est-à-dire que l'activité de certaines régions cérébrales pouvait être plus importante pendant la condition de référence que lors de la condition expérimentale, et cela, même si la condition de référence était un exercice demandant peu d'attention, comme la fixation d'une croix ou même simplement fermer les yeux. Ce phénomène fut appelé « baisse d'activité induite par la tâche » (Task-Induced Activity Decreases, TID) ou désactivation. Un même réseau, appelé réseau par défaut (Raichle et autres, 2001), se « désactive » couramment, quelle que soit la tâche effectuée. Il est notamment composé du gyrus cingulaire postérieur, du PFC médian inférieur et supérieur, du cortex rétro-spinal et du cortex pariétal postérieur (Mazoyer et autres, 2001). De plus, la baisse d'activité dans le réseau par défaut est reliée à la charge attentionnelle nécessaire pour effectuer la tâche (McKiernan et autres, 2003). Elle est d'autant plus importante que l'exercice est coûteux en termes de ressources attentionnelles. Certains auteurs ont suggéré que les désactivations reflètent une réallocation des ressources cognitives des régions du réseau par défaut aux régions impliquées dans la tâche (Raichle et autres, 2001). Il semble difficile d'assigner une ou plusieurs fonctions spécifiques au réseau par défaut par rapport aux réseaux actifs lors de la réalisation de la tâche. Il s'agit d'une activité cérébrale endogène (Mason et autres, 2007), c'est-à-dire qu'elle n'est pas la résultante de stimuli extérieurs. Plusieurs hypothèses ont néanmoins été formulées impliquant le réseau par défaut dans diverses fonctions telles que l'introspection (Gusnard et autres, 2001; Fox et autres, 2005), les associations et prédictions (Bar et autres, 2007), l'initiation du langage et les émotions (Raichle et autres, 2001; Gusnard et autres, 2001). Comme beaucoup de ces fonctions sont atteintes dans la schizophrénie, de nombreuses recherches se sont intéressées à l'étude du réseau par défaut dans cette pathologie ces dernières années (pour une revue, voir Broyd et autres, 2009). Il en ressort que la connectivité fonctionnelle (Mannell et autres, 2010) ainsi que la désactivation du réseau par défaut (Schneider et autres, 2010) sont anormales dans la schizophrénie et semblent être reliées aux performances des patients. Dans notre étude, nous retrouvons une désactivation du réseau par défaut chez les sujets sains lors de la réalisation des exercices de mémoire à court terme (figure 3A). Lors de la présentation d'images négatives, la charge

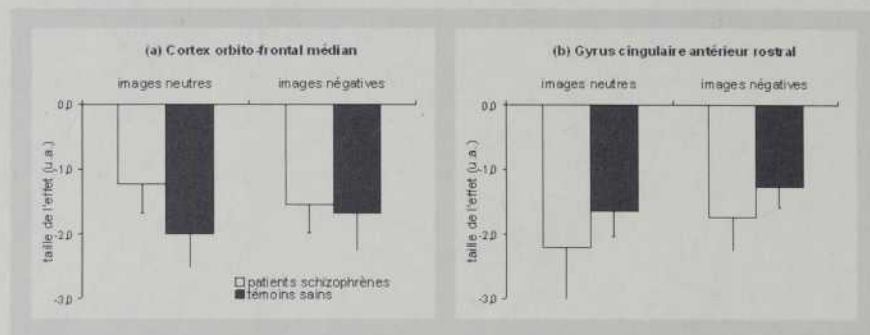
Figure 4



Activité cérébrale dans les régions présentant une interaction entre groupe et condition émotionnelle : (a) cortex orbito-frontal gauche, (b) cortex orbito-frontal droit, (c) cortex préfrontal dorsolatéral gauche, (d) cortex préfrontal dorsolatéral droit, (e) gyrus cingulaire antérieur dorsal.

émotionnelle augmente et les désactivations sont alors moins importantes (figure 3B). Chez les patients schizophrènes, la situation semble s'inverser (figure 3C, figure 5); les baisses d'activité du réseau par défaut étant plus importantes lorsque les images ont un contenu émotionnel. Si la baisse d'activité du réseau par défaut reflète réellement une réallocation de ressources cognitives, on peut alors se demander si le contrôle de cette réaffectation n'est pas atteint dans la schizophrénie.

Figure 5



Activité cérébrale dans les régions présentant une interaction entre groupe et condition émotionnelle : (a) cortex orbito-frontal médian, (b) gyrus cingulaire antérieur rostral. Dans ces régions, l'activité est moins importante pendant la condition expérimentale (mémoire à court terme) par rapport à la condition de référence (croix de fixation).

Par ailleurs, l'activité (activation) de plusieurs régions cérébrales est modulée de manière aberrante chez les patients schizophrènes (par rapport aux sujets sains) lorsqu'ils doivent traiter une information émotionnelle relevant des processus liés à la tâche de mémoire. Il s'agit notamment du dGCA, du dIPFC, du cortex orbito-frontal latéral et de l'insula (le terme fronto-insulaire serait sans doute plus adapté aux vues de l'étendue des activations dans ces régions sur la figure 3C). Le dIPFC et le dGCA sont classiquement actifs lors de la résolution de tâches d'interférence (Barch, Braver, et autres, 2001; Carter et Van Veen, 2007) et le cortex orbito-frontal latéral semble être impliqué lorsque ce type d'inhibition implique des informations émotionnelles (Northoff et autres, 2004; Barbas, 2007). Ces résultats (figure 4) sont en faveur de l'hypothèse d'un effort accru dans la schizophrénie pour contenir ces indices émotionnels qui peuvent distraire les sujets de leur tâche.

Le cortex fronto-insulaire (FIC) et le dGCA partagent des connections réciproques et ils sont idéalement positionnés dans le cerveau pour intégrer les informations provenant de plusieurs régions cérébrales (Critchley et autres, 2004). De plus, ce réseau (FIC-dGCA) possède une classe spéciale

de neurones connus pour fournir un relais rapide aux autres zones cérébrales (Watson et autres, 2006). Si l'on considère que le réseau FIC-dGCA peut initier des signaux contrôles sur différents réseaux cérébraux (dans notre cas l'interaction entre cognition et émotion) comme d'autres auteurs en ont déjà émis l'hypothèse (Northoff et autres, 2004), alors nos résultats montrent que le fonctionnement de ce réseau est détérioré dans la schizophrénie. Une étude récente (Sridharan et autres, 2008) a révélé que le FIC jouerait un rôle critique dans l'alternance entre des réseaux cérébraux distincts, particulièrement entre les réseaux centraux exécutifs et le réseau par défaut. Dans l'expérience que nous présentons ici, le contrôle entre l'alternance de ces deux réseaux est primordial pour pouvoir effectuer la tâche, notamment lorsqu'il y a un contenu émotionnel qui interfère. Nos résultats suggèrent une modulation aberrante chez les patients schizophrènes dans ce réseau de contrôle (FIC-dGCA) dans la condition émotionnelle, à l'inverse des sujets sains (figure 4).

Nous retrouvons également une activité anormale chez les patients schizophrènes dans la tête du noyau caudé. Les circuits fronto-striataux sont connus pour gérer de nombreux processus cognitifs et émotionnels, perturbés dans la schizophrénie (Hannan et autres, 2010). Le noyau caudé, faisant partie du striatum, est une composante intégrante de ces circuits et notamment ceux impliquant le dlPFC, le cortex orbito-frontal et le GCA (Robbins, 1990; Pantelis et Maruff, 2002). Il n'est donc pas surprenant de retrouver ces différentes régions avec un fonctionnement anormal dans nos analyses comparant patients et témoins (figures 3A et 3C). De plus, le volume du noyau caudé est corrélé à la capacité de mémoire de travail des sujets schizophrènes (Hannan et autres, 2010). Cette région est également une cible privilégiée des traitements antipsychotiques, son volume peut varier en fonction du traitement utilisé.

Dans cette étude, nous avons observé que les personnes atteintes de schizophrénie présentent une hyperactivité frontale lors de la réalisation d'une tâche de mémoire à court terme, ainsi qu'une moindre désactivation du réseau par défaut. Lorsque nous avons manipulé le contenu émotionnel des stimuli à mémoriser, nous avons pu mettre en évidence des régions impliquées dans des mécanismes régulateurs entre émotion et cognition (FIC et dGCA), dont le fonctionnement est détérioré dans la schizophrénie. Ce dysfonctionnement pourrait être à l'origine d'un fonctionnement social appauvri chez les individus atteints de cette pathologie psychiatrique.

#### Références bibliographiques

- Bar, M., Aminoff, E., Mason, M., Fenske, M. (2007). The units of thought. *Hippocampus* 17, p. 420-428.
- Barbas, H. (2007). Flow of information for emotions through temporal and orbito-frontal pathways. *J Anat* 211, p. 237-249.

- Barch, D.M., Braver, T.S., Akbudak, E., Conturo, T., Ollinger, J., Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb Cortex* 11, p. 837-848.
- Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A., Noll, D.C., Cohen, J.D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58, p. 280-288.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, p. 7-15.
- Braver, T.S., Cohen, J.D., Nystrom, L.E., Jonides, J., Smith, E.E., Noll, D.C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5, p. 49-62.
- Broyd, S.J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S.K., James, C.J., Sonuga-Barke, E.J.S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 33, p. 279-296.
- Callicott, J.H., Mattay, V.S., Verchinski, B.A., Marenco, S., Egan, M.F., Weinberger, D.R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160, p. 2209-2215.
- Carmichael, S.T., Price, J.L. (1995). Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363, p. 642-664.
- Carter, C.S., Van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cog Affect Behav Neurosci* 7, p. 367-379.
- Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., Dolan, R.J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 7, p. 189-195.
- Damasio, A.R. (1994). *Descartes' error, emotion, reason, and the human brain*, New York, NY, Avon Books.
- Damasio, A.R., Tiercelin, C., Larosneur, C. (1999). *Le Sentiment même de soi : Corps, émotion, conscience*, Paris, Odile Jacob.
- Davidson, R.J., Hugdahl, K. (1995). *Brain asymmetry*, Cambridge, MA, MIT Press.
- Drevets, W.C., Raichle, M.E. (1998). Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. *Cog Emotion* 12, p. 353-385.
- Eckman, P., Davidson, R.J. (1994). *The nature of emotion*, New York, NY, Oxford University Press.
- Fox, M., Snyder, A., Vincent, J., Corbetta, M., Van Essen, D., Raichle, M. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, p. 9673-9678.
- Genovese, C.R., Lazar, N.A., Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15, p. 870-878.

- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory, dans *Handbook of physiology. The nervous system*, Bethesda, MD, Am. Physiol. Soc., p. 373-417.
- Grace, A.A., Moore, H. (1998). Regulation of information flow in the nucleus accumbens: a model for the pathophysiology of schizophrenia, dans *Origins and development of schizophrenia: advances in experimental psychopathology*, Washington, DC, Am. Psychol. Ass., p. 123-157.
- Gray, J.R., Braver, T.S., Raichle, M.E. (2002). Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, p. 4115-4120.
- Gusnard, D., Raichle, M., Raichle, M. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2, p. 685-694.
- Hannan, K.L., Wood, S.J., Yung, A.R., Velakoulis, D., Phillips, L.J., Soulsby, B., Berger, G., McGorry, P.D., Pantelis, C. (2010). Caudate nucleus volume in individuals at ultra-high risk of psychosis: a cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 182, p. 223-230.
- Harmon-Jones, E., Sigelman, J. (2001). State anger and prefrontal brain activity: evidence that insult-related relative left-prefrontal activation is associated with experienced anger and aggression. *J Pers Soc Psychol* 80, p. 797-803.
- Harrison, B., Yucel, M., Pujol, J., Pantelis, C. (2007). Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr Res* 91, p. 82-86.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, p. 261-276.
- Kim, D.I., Manoach, D.S., Mathalon, D.H., Turner, J.A., Mannell, M., Brown, G.G., Ford, J.M., Gollub, R.L., White, T., Wible, C., Belger, A., Bockholt, H.J., Clark, V.P., Lauriello, J., O'Leary, D., Mueller, B.A., Lim, K.O., Andreasen, N., Potkin, S.G., Calhoun, V.D. (2009). Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum Brain Mapp* 30, p. 3795-3811.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N. (1997). *International affective picture system (IAPS): technical, manual and affective ratings*. NIMH center for the study of emotion and attention. Gainesville, University of Florida Press.
- Mannell, M.V., Franco, A.R., Calhoun, V.D., Cañive, J.M., Thoma, R.J., Mayer, A.R. (2010). Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Hum Brain Mapp* 31, p. 424-437.
- Martin, L.L., Clore, G.L. (2001). *Theories of mood and cognition*, Mahwah, NJ, Erlbaum Ass.
- Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T., Macrae, C.N., 2007. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 315, p. 393-395.
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houde, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* 54, p. 287-298.

- McKiernan, K., Kaufman, J., Kucera-Thompson, J., Binder, J. (2003). A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cog Neurosci* 15, p. 394-408.
- McNeely, H.E., West, R., Christensen, B.K., Alain, C. (2003). Neurophysiological evidence for disturbances of conflict processing in patients with schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 112, p. 679-688.
- Mendrek, A., Kiehl, K.A., Smith, A.M., Irwin, D., Forster, B.B., Liddle, P.F. (2005). Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychol Med* 35, p. 187-196.
- Meyer-Lindenberg, A., Poline, J.B., Kohn, P.D., Holt, J.L., Egan, M.F., Weinberger, D.R., Berman, K.F. (2001). Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, p. 1809-1817.
- Mohanty, A., Herrington, J.D., Koven, N.S., Fisher, J.E., Wenzel, E.A., Webb, A.G., Heller, W., Banich, M.T., Miller, G.A. (2005). Neural mechanisms of affective interference in schizotypy. *J Abnorm Psychol* 114, p. 16-27.
- Morris, J.S., Friston, K.J., Büchel, C., Frith, C.D., Young, A.W., Calder, A.J., Dolan, R.J. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* 121, p. 47-57.
- Morris, J.S., Frith, C.D., Perrett, D.I., Rowland, D., Young, A.W., Calder, A.J., Dolan, R.J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383, p. 812-815.
- Northoff, G., Heinzel, A., Bermpohl, F., Niese, R., Pfennig, A., Pascual-Leone, A., Schlaug, G. (2004). Reciprocal modulation and attenuation in the prefrontal cortex: an fMRI study on emotional-cognitive interaction. *Hum Brain Mapp* 21, p. 202-212.
- Pantelis, C., Maruff, P. (2002). The cognitive neuropsychiatric approach to investigating the neurobiology of schizophrenia and other disorders. *J Psychosom Res* 53, p. 655-664.
- Paradiso, S., Andreasen, N.C., Crespo-Facorro, B., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D. (2003). Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 160, p. 1775-1783.
- Perlstein, W.M., Carter, C.S., Noll, D.C., Cohen, J.D. (2001). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, p. 1105-1113.
- Raichle, M., MacLeod, A., Snyder, A., Powers, W., Gusnard, D., Shulman, G. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, p. 676-682.
- Robbins, T.W. (1990). The case of frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 16, p. 391-402.
- Royer, A., Schneider, F.C.G., Grosseclin, A., Pellet, J., Barral, F., Laurent, B., Brouillet, D., Lang, F. (2009). Brain activation during executive processes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 173, p. 170-176.

- Rubia, K., Russell, T., Bullmore, E.T., Soni, W., Brammer, M.J., Simmons, A., Taylor, E., Andrew, C., Giampietro, V., Sharma, T. (2001). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr Res* 52, p. 47-55.
- Schneider, F.C., Royer, A., Gosselin, A., Pellet, J., Barral, F., Laurent, B., Brouillet, D., Lang, F. (2010). Modulation of the default mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophr Res* 125, p. 110-117.
- Seidman, L.J., Breiter, H.C., Goodman, J.M., Goldstein, J.M., Woodruff, P.W., O'Craven, K., Savoy, R., Tsuang, M.T., Rosen, B.R. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of auditory vigilance with low and high information processing demands. *Neuropsychology* 12, p. 505-518.
- Simpson, J.R., Ongür, D., Akbudak, E., Conturo, T.E., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z., Gusnard, D.A., Raichle, M.E. (2000). The emotional modulation of cognitive processing: an fMRI study. *J Cog Neurosci* 12, p. 157-170.
- Smith, E.E., Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283, p. 1657-1661.
- Sridharan, D., Levitin, D.J., Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, p. 12569-12574.
- Stormark, K.M., Nordby, H., Hugdahl, K. (1995). Attentional shifts to emotionally charged cues: behavioral and ERP data. *Cog Emotion* 9, p. 507-523.
- Thermenos, H.W., Seidman, L.J., Breiter, H., Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Poldrack, R., Faraone, S.V., Tsuang, M.T. (2004). Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study. *Biol Psychiatry* 55, p. 490-500.
- Thomas, K.M., Drevets, W.C., Dahl, R.E., Ryan, N.D., Birmaher, B., Eccard, C.H., Axelson, D., Whalen, P.J., Casey, B.J. (2001). Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Arch Gen Psychiatry* 58, p. 1057-1063.
- Watson, K.K., Jones, T.K., Allman, J.M. (2006). Dendritic architecture of the von Economo neurons. *Neuroscience* 141, p. 1107-1112.
- Weinberger, D.R., Berman, K.F., Zec, R.F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43, p. 114-124.
- Yücel, M., Pantelis, C., Stuart, G.W., Wood, S.J., Maruff, P., Velakoulis, D., Pipingas, A., Crowe, S.F., Tochon-Danguy, H.J., Egan, G.F. (2002). Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159, p. 251-254.



## Chapitre 8

### TEP ET TEM : MÉDECINE NUCLÉAIRE EN NEUROSCIENCES, NEUROLOGIE, NEUROPSYCHOLOGIE ET PSYCHIATRIE

Jean-Paul Soucy

Plusieurs approches existent pour l'évaluation du fonctionnement normal et pathologique du système nerveux central chez l'humain. On peut ainsi passer d'observations cliniques plus ou moins détaillées et spécialisées, à une extrémité du spectre, à des études histopathologiques, à l'autre extrémité. Entre ces options, on retrouve une foule de techniques d'effractivité croissante, parmi lesquelles les études d'imagerie se sont taillé une place enviable et sans cesse grandissante. À cet égard, les techniques de médecine nucléaire, utilisant des agents marqués par un atome radioactif et administrés par diverses voies au sujet vivant, ont depuis une cinquantaine d'années permis des progrès importants en neurosciences fondamentales et cliniques.

La présentation qui suit ne vise pas à couvrir exhaustivement les domaines des neurosciences dont la compréhension a bénéficié des apports de ces techniques, sujet mieux couvert dans le cadre d'un livre de référence, mais plus simplement à revoir les bases des études les plus couramment utilisées en médecine nucléaire dans le champ des neurosciences, dans le but de permettre une meilleure compréhension des résultats rapportés dans la littérature, d'une part, et, d'autre part, de favoriser une utilisation rationnelle de ces techniques par ceux que cela intéresserait.

#### 1. Médecine nucléaire en neurosciences : deux techniques disponibles

Tel que mentionné précédemment, toutes les techniques de médecine nucléaire utilisées pour évaluer le système nerveux central (tant chez l'animal que chez l'humain) reposent sur l'administration au sujet étudié d'un agent porteur d'un atome radioactif. Quelle que soit l'approche exacte employée (*vide infra*), ce radiotraceur, ou radiopharmaceutique, est typiquement composé tout d'abord d'une molécule de taille plus ou moins importante, dont la nature exacte décidera de la localisation spécifique (et de la cinétique de cette localisation) du composé radioactif : par exemple, une molécule proche du glucose se distribuera dans l'organisme en fonction de l'activité métabolique des cellules des divers tissus, alors qu'un agent se liant à certains types de neurorécepteurs entraînera le complexe vers ceux-ci. La seconde composante du radiopharmaceutique est un atome radioactif, dont la désactivation produira le signal qui permettra la détermination de la localisation du radiotraceur dans l'organisme, à l'aide de caméras ou de scanners spécialisés.

La voie la plus fréquente d'administration est la voie intraveineuse, qui permet une distribution systémique de l'agent radioactif. Très occasionnellement, d'autres voies seront utilisées : par exemple, pour étudier le flot du liquide céphalo-rachidien, on fera appel à un radiopharmaceutique administré par voie intrathécale (ponction lombaire).

La nature des émissions de l'atome radioactif utilisé pour émettre le signal de localisation déterminera ensuite le type exact d'étude de médecine nucléaire qui sera réalisée. Deux techniques méritent d'être discutées séparément parce que, malgré des principes d'utilisation similaires, leurs propriétés et leurs applications sont au total suffisamment différentes pour les cantonner respectivement à des applications qui, tout en se recouvrant partiellement, demeurent relativement distinctes.

### 1.1 La tomographie d'émission monophotonique (TEM)

Les atomes radioactifs utilisés pour marquer les radiotraceurs destinés à cette approche (souvent mieux connue sous son acronyme anglais de SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography) émettent un signal qui, comme le nom de la technique l'indique, consiste en un seul photon, une onde électromagnétique dont les propriétés sont du même type que celles de la lumière visible, des rayons X ou des ondes radio, mais dont l'énergie est en général plus élevée, ce qui leur permet de s'échapper en quantité utilisable du sujet ayant reçu le radiopharmaceutique. Les systèmes utilisés pour repérer à l'intérieur de la personne ou de l'animal le site d'émission du photon, qui correspond donc au site de localisation du radiotraceur dans son ensemble (molécule « de localisation » + atome radioactif) sont des caméras gamma (ou Anger, du nom de leur inventeur), qui dans un premier temps permettent une localisation en deux dimensions, sans information sur la profondeur du site d'émission dans le sujet. Ce paramètre de profondeur peut cependant être obtenu par une acquisition en mode tomographique, au cours de laquelle le détecteur à capacités bidimensionnelles tourne autour de la source radioactive en enregistrant des données planaires selon des angles différents, permettant par la suite une reconstruction des données en trois dimensions, en coupes multiples, selon différents axes conventionnels (axial, coronal et sagittal).

Cette approche est celle qui historiquement a été la plus disponible en médecine nucléaire. En effet, les scanners utilisés, grâce à leur coût limité, sont largement répandus, et les radiotraceurs utilisés sont largement accessibles, en grande partie parce que l'atome radioactif de loin le plus utilisé en TEM est le technétium  $^{99m}\text{Tc}$ , un agent facile à utiliser et peu coûteux. Les études TEM sont donc réalisées de façon routinière, et à grande échelle, en médecine nucléaire.

Ceci ne veut pas dire pour autant que les études TEM sont exemptes de limitations. En effet, à cause de divers problèmes physiques et techniques reliés à la nature même des appareils employés, la résolution spatiale

(c.à.d. la capacité de distinguer des structures de petites dimensions) de la TEM est en général limitée, de l'ordre du centimètre dans la plupart des cas. Cependant, de nouveaux scanners dédiés aux études humaines cérébrales montrent des résolutions spatiales de l'ordre de 3 mm (en fait, sur des bases théoriques, il n'y a pas de limite à la résolution spatiale en TEM : il suffit *a priori* de construire de meilleurs appareils pour obtenir une meilleure résolution ... mais bien entendu, ce « il suffit » n'est pas si simple), mais de tels appareils ont encore une distribution extrêmement limitée. Également, la TEM s'est à ce jour avérée relativement faible dans ses capacités de quantification exacte de la quantité de radioactivité, et donc de molécules radiomarquées, présentes dans une unité de volume du sujet sous étude. L'apparition récente de scanners TEM couplés à des scanners de tomographie par rayons X (« CT scans ») vient améliorer cette situation, mais encore une fois, la plupart des études TEM n'apportent qu'une information quantitative approximative, ce qui devrait cependant s'améliorer rapidement au cours des années à venir.

Par ailleurs, bien que le  $^{99m}\text{Tc}$  et les autres agents utilisés en TEM soient, en effet, largement disponibles et relativement peu coûteux (en particulier dans le cas du  $^{99m}\text{Tc}$ , grâce à l'existence de générateurs rendant le radionucléide disponible plus ou moins sur demande dans un centre de médecine nucléaire standard), il demeure encore difficile de marquer de façon satisfaisante, c.-à-d. sans en modifier la biodistribution, de nombreuses molécules d'intérêt majeur en neurosciences (et dans d'autres domaines). Ces problèmes sont en bonne partie résolus par l'autre approche tomographique dont dispose la médecine nucléaire : la tomographie d'émission de positrons.

## 1.2 La tomographie d'émission de positrons (TEP)

Cette technique fait appel pour le radiomarcage des traceurs utilisés à une catégorie d'atomes radioactifs différente de celle de la TEM. Les atomes en question sont des émetteurs, non plus directement de photons, mais de particules appelées positrons, provenant de la décomposition d'un proton de leur noyau qui présente au départ un excédent de protons par rapport au nombre de neutrons qu'on y retrouve. Un positron possède une masse égale à celle d'un électron, mais une charge exactement opposée, positive. Aussi, après son éjection du noyau de l'atome marquant la molécule de radiopharmaceutique, le positron sera inmanquablement attiré par un des multiples électrons présents dans la matière environnante, et les deux particules se combineront pour produire une réaction dite d'annihilation (ce qui fait qualifier le positron de particule d'antimatière) au cours de laquelle la masse de chacune sera convertie en énergie, sous forme de deux photons qui s'éloigneront l'un de l'autre, à la vitesse de la lumière, selon des parcours en gros opposés de  $180^\circ$  l'une par rapport à l'autre. Le sujet étant par ailleurs placé dans un anneau de détecteurs de photons, l'activation plus ou moins simultanée de deux détecteurs différents de l'anneau permettra de conclure que, quelque part le long de la ligne joignant ces deux détecteurs, une réaction d'annihilation s'est

produite. Comme le site d'émission du positron est en général proche du site d'annihilation, cela revient pratiquement à identifier une ligne sur laquelle une molécule du radiopharmaceutique se trouve. En repérant sur un intervalle plus ou moins long de multiples (des millions) lignes de réponse, on peut établir par leurs recouvrements la distribution en trois dimensions du radiotraceur à l'intérieur du sujet.

Les capacités tomographiques intrinsèques de la TEP ont conduit au développement de techniques de quantification de la répartition en trois dimensions de la radioactivité dans la cible qui sont pour l'instant bien meilleures que celles disponibles en TEM, entre autres (mais pas uniquement) parce que la résolution spatiale des scanners TEP est supérieure à celle de la plupart des scanners TEM : des résolutions de 4 à 5 mm sont couramment obtenues, et certains appareils font encore mieux (2 - 3 mm). Cette supériorité quantitative demeure encore un avantage important de la TEP sur la TEM, tant en clinique qu'en recherche. Cependant, il convient de remarquer que contrairement au cas de la TEM, où aucune limite physique n'existe en principe à la résolution spatiale pouvant être atteinte, de telles limites sont présentes en TEP : il ne sera pratiquement pas possible de franchir certaines limites de résolution avec cette dernière technique, limites que les meilleurs scanners actuels ont en gros déjà atteintes.

Les radiopharmaceutiques disponibles en TEP présentent à la fois des avantages importants et des désavantages significatifs par rapport à ceux utilisés en TEM, qui sont liés à la nature des atomes émetteurs de positrons. D'une part, ces émetteurs sont représentés par des atomes tels que le carbone-11 ( $^{11}\text{C}$ ), l'azote-13 ( $^{13}\text{N}$ ), l'oxygène-15 ( $^{15}\text{O}$ ) et le fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), qui sont des atomes dont la chimie est bien connue, et qui peuvent s'intégrer facilement, et sans les altérer significativement (le  $^{18}\text{F}$  pouvant quant à lui remplacer un atome d'hydrogène) dans plusieurs molécules présentant un intérêt en biologie. Aussi, alors que présentement l'éventail des radiopharmaceutiques disponibles pour des études TEM du système nerveux central est limité à moins de 20 molécules, des centaines de tels agents ont été décrits pour des utilisations TEP. Mais cet avantage est contrecarré par un problème significatif : celui de la disponibilité. En effet, alors que les agents de TEM, on le sait, sont largement disponibles, ceux utilisés en TEP voient leur utilisation limitée par le mode de production et la demi-vie physique des émetteurs de positrons. En effet, ces radionucléides ont des demi-vies (la demi-vie définit le temps nécessaire pour que la moitié des atomes disponibles se désactive spontanément) qui sont relativement courtes : aussi peu que deux minutes environ pour le  $^{15}\text{O}$ , dix minutes pour le  $^{13}\text{N}$ , 20 minutes pour le  $^{11}\text{C}$  et deux heures pour le  $^{18}\text{F}$ . D'autres radionucléides émetteurs de positrons existent qui ont des demi-vies plus longues, mais ces agents ont moins d'applications en neurosciences. À l'exception donc des radiopharmaceutiques marqués par le  $^{18}\text{F}$ , dont la demi-vie est suffisamment longue pour permettre, une fois sa préparation complétée, son introduction dans une molécule d'intérêt puis une distribution du radiotraceur final sur des distances qui, bien que limitées, demeurent appréciables, les radiotraceurs TEP utilisant

les autres radionucléides mentionnés ci-dessus ne peuvent être utilisés qu'au site de leur production. Or, cette production exige l'utilisation d'un cyclotron, qui permettra d'accélérer des protons (ou, plus exactement en général, des  $H^-$  qui seront ultimement transformés en protons) pour forcer l'entrée de ceux-ci dans divers noyaux atomiques au départ stables mais qui deviendront, suite à ce bombardement, trop riches en protons, et donc émettront des positrons. Bien que les cyclotrons disponibles pour la préparation de ces radionucléides soient aujourd'hui beaucoup plus simples et moins dispendieux à faire fonctionner que ce n'était le cas il y a encore peu, l'infrastructure nécessaire demeure importante. Et ce, d'autant plus que la production des radionucléides n'est pas l'étape ultime de la production des radiopharmaceutiques : il faut, en utilisant des techniques de synthèse adaptées aux courtes demi-vies des atomes radioactifs générés, les introduire dans les molécules qui seront administrées aux sujets étudiés.

Mais la situation s'améliore : l'installation dans un nombre croissant de centres cliniques de caméras pour études TEP, surtout sous l'impulsion de l'utilisation accrue de cette technique en oncologie, a encouragé la mise en place de centres régionaux de production, surtout dédiés à la distribution de fluorodéoxyglucose marqué au  $^{18}F$  ( $^{18}F$ -FDG), pierre angulaire de la TEP en oncologie. Ces centres ont fait la démonstration de la possibilité de distribuer de façon pratique des agents marqués au  $^{18}F$ , ce qui a conduit à une accélération de la recherche en radiochimie de ce radionucléide, et la gamme des produits ainsi marqués est en expansion rapide.

Au total donc, TEM et TEP présentent des avantages et des inconvénients qui laissent à chacune des champs d'activité différents, et dont les limites varient dans le temps en fonction de progrès dans les domaines de l'instrumentation et de la radiochimie.

### 1.3 TEM et TEP : deux techniques utilisant des molécules radioactives...

Avant de conclure cette portion de la discussion, il apparaît utile de fournir quelques données sur les implications biologiques de l'administration d'agents radioactifs à des sujets humains.

Il ne fait aucun doute que les radiations ionisantes du type de celles utilisées en médecine nucléaire peuvent, en quantités suffisantes, occasionner des lésions cellulaires ayant des conséquences allant de la mort rapide des cellules irradiées au développement de lésions de leur ADN conduisant à des cancers ou, dans le cas des cellules germinales, à des mutations possiblement transmissibles. Cependant, deux éléments importants modulent les effets des radiations : la dose totale administrée, d'une part, typiquement basse en médecine nucléaire diagnostique, et le taux auquel cette dose est administrée, d'autre part, généralement lent en médecine nucléaire.

Rappelons aussi que l'ensemble de l'évolution de la vie sur terre s'est produit dans un environnement radioactif, et que les cellules ont à leur disposition divers mécanismes de réparation des dommages engendrés par les radiations au niveau de l'ADN (de loin la cible principale des radiations en termes de dommages significatifs). Ces lésions sont par ailleurs essentiellement impossibles à distinguer de celles infligées par d'autres agents, et en particulier par les agents oxydants créés au cours de la respiration, dont l'incidence est très largement supérieure (On suppose des incidences de lésions de l'ADN d'un million par jour par cellule dues à la présence d'espèces réactives oxydatives produites par la respiration cellulaire, alors qu'un bruit de fond naturel moyen de l'ordre de 2 sieverts/année est associé à... une lésion par cellule tous les six mois!).

Au total donc, des effets délétères n'ont jamais été observés cliniquement aux quantités de radiations associées aux tests diagnostiques de médecine nucléaire, et ce, malgré des données portant sur des cohortes de dizaines de milliers de sujets. Tous les chiffres d'excès de risque rapportés dans la littérature sont obtenus par extrapolation à partir d'observations faites chez des populations exposées à des quantités de radioactivité largement plus importantes que celles reçues lors de tels tests, en utilisant un modèle de régression linéaire, dont la seule qualité est de garantir que le risque ne sera pas sous-évalué. En fait, plusieurs études suggèrent qu'il est ainsi surévalué.

## 2. Médecine nucléaire en neurosciences : champs d'application

Classiquement, la médecine nucléaire s'est intéressée à deux champs principaux dans le domaine des neurosciences, avec des applications en TEM et en TEP à de multiples phénomènes normaux et pathologiques : l'évaluation de l'activité neuronale (une forme d'évaluation quantitative de l'intensité de la transmission à glutamate), et celle de diverses composantes de la neurotransmission dans des systèmes définis par un neurotransmetteur spécifique. À une échelle beaucoup moins importante jusqu'à présent, mais possiblement au seuil d'une expansion majeure, on retrouve de plus des études s'intéressant aux phénomènes d'inflammation, à l'apoptose et à l'accumulation pathologique de protéines dans le système nerveux.

### 2.1 Mesure de l'activité neuronale

Ce terme relativement vague d'activité neuronale a été employé en imagerie fonctionnelle pendant une période assez longue sans recevoir de définition précise. Un consensus plus ou moins large désignait ainsi l'objet de techniques qui permettaient une évaluation (quantitative dans l'absolu, ou en distribution anatomique relative) de paramètres tels que le flot sanguin reçu, ou la quantité d'énergie utilisée (assimilée à la quantité de glucose ou d'oxygène consommé) par l'ensemble ou par une région particulière du cerveau, le tout visant à établir le rôle

des diverses composantes du cerveau. On considérait en effet que ces paramètres devaient varier en fonction du « travail » fourni par une région cérébrale lors de l'accomplissement d'une tâche, et que la mise en évidence de changements de débit sanguin ou de consommation d'énergie identifierait les régions impliquées spécifiquement dans la tâche en cours. Et effectivement, cette construction théorique a permis des observations intéressantes ayant aidé à mieux comprendre le fonctionnement cérébral, bien que la simplicité exagérée du modèle ait été depuis largement établie.

Sans entrer dans des détails portant sur des éléments encore débattus, on peut dire que la distribution de la consommation d'énergie et celle du flot sanguin au niveau cortical sont en grande partie déterminées par l'intensité locale de transmission glutamatergique, ce qui n'est au total pas très surprenant sur des bases microanatomiques (chez l'humain, environ 90 % des synapses corticales utilisent le glutamate) ou moléculaires (la transmission glutamatergique entraînant des modifications de distributions ioniques significatives qui doivent être corrigées de façon précise, avec un coût énergétique appréciable). En simplifiant, on peut dire que plus les transmissions synaptiques utilisant le glutamate sont importantes dans une région, plus la régulation vasculaire redirigera le flux sanguin vers cette région, et plus cette région montrera une production d'énergie importante. Les mécanismes permettant ces couplages demeurent l'objet d'études actives, mais commencent à être compris, de même que les multiples éléments qui peuvent moduler le couplage exact entre ces paramètres.

Il existe en médecine nucléaire des approches tant en TEM qu'en TEP pour évaluer la répartition du flot sanguin cérébral. En TEM, on fait presque toujours appel à des agents marqués au  $^{99m}\text{Tc}$ , soit l'éthylène cystéinate dimer (ECD) ou l'hexaméthyl propylène amine oxime (HMPAO). Les deux sont des agents qui à l'état natif présentent une haute lipophilicité, leur permettant de franchir la barrière hémocéphalique. L'injection intraveineuse se faisant en périphérie, le radiotracer se mélange étroitement au sang en passant successivement à travers le réseau veineux, les cavités cardiaques droites, le réseau vasculaire pulmonaire, les cavités cardiaques gauches et le système vasculaire aorto-carotidien. Aussi, pendant son passage dans le système vasculaire cérébral, le radiopharmaceutique se distribue régionalement de la même façon que le sang lui-même, et les régions les mieux perfusées recevront plus de radioactivité. Une fois le radiotracer dans le système nerveux central (au-delà de la barrière hémocéphalique), il sera modifié (par des estérases surtout dans le cas de l'ECD, et par le glutathion réduit pour l'HMPAO) en des composés peu lipophiliques ne montrant qu'une faible capacité à repasser en sens inverse (vers le sang) la barrière. Pratiquement, l'agent radioactif sera retenu à son site de pénétration initiale, assurant une répartition calquée sur celle du flot sanguin cérébral. Il est intéressant de noter que grâce à la demi-vie relativement longue du  $^{99m}\text{Tc}$  (6 heures), il est possible d'évaluer cette répartition pendant une période de quelques

heures après l'administration du traceur, l'image obtenue reflétant toujours la distribution du flux sanguin au moment de l'injection.

Dans le cas de la TEP, des agents du même genre que ceux utilisés en TEM ont été décrits, mais sont restés d'utilisation limitée (entre autres parce qu'ils sont marqués avec des radionucléides plus difficiles à préparer, tel le cuivre-64), et la plupart des études de la répartition du flot sanguin cérébral sont réalisées à l'aide d'eau marquée par le  $^{15}\text{O}$ . La répartition cérébrale initiale de ce traceur, qui diffuse librement à travers la barrière hémocéphalique, et sa rapidité de sortie du système nerveux peuvent être utilisées pour établir la distribution du flot sanguin cérébral.

Tant en TEP qu'en TEM, il est possible par des techniques relativement simples d'établir non seulement la distribution anatomique du flot sanguin cérébral en termes relatifs (c'est-à-dire évaluer le rapport des valeurs de flot de diverses régions), mais également de quantifier la valeur absolue du flot dans diverses régions.

L'évaluation de la consommation d'énergie par le tissu nerveux demeure pour l'instant, faute de radiopharmaceutique adéquat en TEM, réalisable en TEP seulement. Cette consommation peut être évaluée de deux façons dont les résultats sont en théorie équivalents, bien qu'ils présentent des caractéristiques techniques différentes. En effet, parce que ultimement tout le glucose consommé par le cerveau l'est de façon aérobie (encore une fois, « ultimement », puisque sur de courtes périodes de temps et temporairement cela peut ne pas être le cas), la mesure de la consommation de glucose, essentiellement faite en  $^{18}\text{F}$ FDG, ou celle de la consommation d'oxygène réalisée en  $^{15}\text{O} - \text{O}_2$ , donnent des résultats similaires. Techniquement cependant, les études en  $^{18}\text{F}$ FDG sont de loin celles qui sont les plus employées, d'une part parce que la qualité des résultats est meilleure (plus grande résolution spatiale) et d'autre part parce que la demi-vie de 2 heures du  $^{18}\text{F}$  est évidemment plus pratique que celle, de 2 minutes, du  $^{15}\text{O}$ .

L'utilisation des études de l'activité neuronale a été profondément transformée par l'arrivée des techniques de résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) : cette méthode n'implique pas de produit radioactif, et offre très généralement de meilleures résolutions spatiale et temporelle que celles obtenues en TEM et en TEP. Aussi, l'IRMf est-elle aujourd'hui l'instrument de choix dans le domaine des études de cartographie de la fonction cérébrale. Les deux autres approches conservent cependant une utilité indéniable dans des champs spécifiques. Ainsi, les études TEM, de par leur capacité d'évaluer le flot sanguin cérébral à un moment précis sans que le sujet soit nécessairement placé dans le tomographe (puisque, tel que mentionné ci-dessus, le radiotracer utilisé se fixe selon la distribution du flot sanguin au moment de l'injection, pour des périodes prolongées), ce qui n'est pas possible en TEP ou en IRMf, s'avèrent très utiles dans l'évaluation clinique des malades porteurs d'épilepsie réfractaire au traitement médical conventionnel. Ces malades peuvent parfois être traités par ablation chirurgicale de la zone cérébrale responsable des crises... à condition de pouvoir repérer précisément cette zone. Une étude

TEM de flot sanguin cérébral révèle chez beaucoup de ces malades une augmentation marquée du flot sanguin dans la zone épileptogénique lors d'une crise par rapport à ce qui est observé en interictal, et la comparaison des deux études est employée de façon courante dans l'évaluation de ces sujets, s'avérant en fait être un des meilleurs tests de localisation dont nous disposons. Parce que les foyers épileptogéniques sont par ailleurs souvent, entre les crises, le siège d'une activité neuronale anormalement faible, les études TEP en  $^{18}\text{F}$ FDG sont également utiles pour les repérer. D'autres indications cliniques existent également, et en fait sont de plus en plus importantes, dans des conditions pour lesquelles on cherche à mettre en évidence des modifications de l'activité neuronale en conditions basales par rapport à ce que l'on trouve chez des sujets normaux, plutôt que des changements induits par une activité spécifique par rapport à un état de repos. Il existe des approches IRM permettant de mesurer le flot sanguin cérébral régional différentes de celles employées en IRMf classique, mais ces techniques ne sont pas applicables cliniquement pour l'instant, et dans ces cas les techniques d'évaluation du flot sanguin en TEM ou de la consommation de glucose en TEP sont les meilleures options. Ainsi, la TEP en particulier s'impose présentement comme un excellent outil pour établir un diagnostic étiologique (maladie d'Alzheimer *vs* démence fronto-temporale *vs* démence à corps de Lewy *vs* ...) chez des malades présentant des démences, et même pour évaluer la probabilité de développer une démence chez ceux sans atteinte cognitive de niveau compatible avec une telle maladie, mais qui sont à risque de la développer (sujets avec atteintes cognitives minimales, ou porteurs de facteurs de risque autres).

Bien entendu, en dehors d'applications cliniques, les études TEM et TEP de l'activité neuronale demeurent utiles en recherche dans de nombreuses conditions où les études IRMf ne peuvent s'appliquer, soit à cause de contre-indications (par exemple, études chez des sujets avec implants métalliques), ou encore pour comparer, tel que mentionné ci-dessus, des sujets en états « non-activés ».

## 2.2 Étude des composantes de la neurotransmission

C'est le domaine dans lequel les études TEM et TEP sont à l'heure actuelle les plus dominantes et indispensables. En fait, il n'existe aucune technique permettant, de façon non-effractive, d'évaluer la neurotransmission à un niveau moléculaire, en dehors de la médecine nucléaire. Depuis plus de trente ans, des centaines de radiotraceurs se liant à diverses composantes de l'appareillage assurant la neurotransmission dans les multiples systèmes chimiquement définis (catécholamines, acétylcholine, acides aminés, peptides, etc.) ont permis des progrès majeurs dans la compréhension de la fonction normale ou pathologique du système nerveux. Il n'y a à toutes fins pratiques pas de phase de la neurotransmission qui n'ait été évaluée avec la TEP, surtout, mais aussi dans bien des cas en TEM également. La plus grande part de ces études a porté sur des questions de recherche, plutôt qu'en clinique, contrairement à ce qui, on l'a vu plus tôt, est retrouvé en études de l'activité neuronale,

mais bien entendu les questions auxquelles on a pu répondre grâce à ces recherches ont eu et ont encore un impact important en neurosciences cliniques.

Une revue détaillée des études réalisées ou réalisables dans ce domaine dépasse largement le cadre de la présente discussion. On peut néanmoins concrétiser ce qui a été dit ci-dessus en considérant que toutes les étapes de la transmission sont évaluables et qu'en effet, depuis la synthèse de divers neurotransmetteurs jusqu'à leur catabolisme ultime après la transmission, en passant par leur accumulation intravésiculaire, leur liaison à des récepteurs spécifiques et ces récepteurs eux-mêmes, les effets sur divers seconds messagers de cette liaison, et la capture neuronogliale du transmetteur depuis le milieu extracellulaire dans lequel il a été relâché, tout a déjà été ou peut être étudié. En grande partie, cela a été rendu possible par le marquage de molécules développées en neuropharmacologie pour cibler des composantes spécifiques des neurones, souvent à la recherche de molécules d'intérêt thérapeutique ou pouvant être utilisées pour des travaux de recherche n'impliquant pas au départ l'imagerie. L'abondance de tels agents et les capacités de la radiochimie moderne se combinent pour assurer qu'il est pratiquement toujours possible (bien que pas nécessairement facile) de mettre au point un radiopharmaceutique qui ira se lier à la cible souhaitée.

### 2.3 Autres approches

Finalement, des cibles moléculaires intéressantes en neurosciences autres que celles qui viennent d'être discutées peuvent être évaluées. Ainsi, on dispose d'agents radioactifs permettant en imagerie de montrer la présence d'inflammation tissulaire. Ces agents sont disponibles à la fois en TEM et en TEP, et sont de nature très variable, allant de globules blancs radiomarqués à des marqueurs spécifiques de l'activation gliale en passant par des anticorps porteurs d'émetteurs gamma et par le  $^{18}\text{F}$ FDG, encore une fois, qui s'accumule activement dans les globules blancs activés. De tels agents peuvent bien entendu s'avérer utiles pour étudier diverses maladies neurologiques dans lesquelles l'inflammation joue un rôle, telles que la sclérose en plaque, plusieurs maladies neurodégénératives, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), et probablement bien d'autres. On dispose aussi de ligands de marqueurs de l'apoptose, à nouveau utiles dans le cadre de l'étude des maladies dégénératives, de l'évolution des AVC, de la réponse tumorale à divers traitements, et autres.

Dans ce domaine cependant, une des classes de marqueurs qui s'annonce particulièrement intéressante est celle des ligands des dépôts amyloïdiens retrouvés dans la maladie d'Alzheimer. Plusieurs marqueurs TEP et, à un moindre degré TEM, ont été confirmés posséder les qualités requises pour permettre la mise en évidence *in vivo* de dépôts d'amyloïde dans le système nerveux central, une des signatures histopathologiques de la maladie d'Alzheimer. Certains de ces agents sont en phase finale d'approbation pour utilisation clinique. Les impacts de ce nouveau type

d'imagerie se font déjà sentir non seulement en pratique neurologique et psychiatrique, où il modifie l'approche diagnostique pour les démences, mais aussi en recherche, alors qu'on assiste actuellement sur la base de telles études - appuyées par celles réalisées en activité neuronale (voir ci-dessus), en morphométrie neurologique (IRM anatomique) et en mesures biochimiques de divers marqueurs retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le plasma - à une redéfinition de la maladie d'Alzheimer, maintenant de plus en plus comprise comme un continuum ayant son origine dans des dérèglements discrets et totalement subcliniques du contrôle de la production de peptides bêta-amyloïdiens conduisant à une dysfonction puis à des pertes synaptiques, et ensuite neuronales, qui en s'aggravant conduisent à des atteintes cognitives de plus en plus sévères, atteignant ultimement un niveau où le terme de démence s'applique.

La constatation par ailleurs que la plupart des maladies neurodégénératives se caractérisent par des dépôts extracellulaires et/ou intracellulaires de formes anormales de protéines, dont l'amyloïde de la maladie d'Alzheimer n'est qu'une forme particulière (bien que prédominante en incidence), est à l'origine d'une activité de recherche visant à trouver des radiopharmaceutiques qui pourraient identifier spécifiquement les dépôts protéiques propres à chacune de ces maladies, permettant ainsi un diagnostic d'imagerie moléculaire spécifique plutôt que l'utilisation d'une nosologie basée sur les symptômes cliniques.

## Conclusion

La revue qui précède de l'utilisation des techniques de médecine nucléaire en neurosciences est en fait, sciemment, incomplète : des techniques telles que celles de mesure du flot sanguin cérébral à l'aide du xénon-133, ou de l'étude de la dynamique du liquide céphalo-rachidien, n'ont même pas été discutées, principalement pour des raisons de concision inhérentes à ce type de texte. Il importe de retenir cependant que, depuis plus de 50 ans, la médecine nucléaire a permis, tant en recherche qu'en clinique, d'étudier le système nerveux humain et animal de façon unique, à un niveau qu'aucune autre technique ne rend possible, et avec des résultats à la hauteur de ces capacités exceptionnelles. Si, en tant que chercheur ou clinicien, vous êtes confronté à un problème qui devrait être évaluable sur des bases moléculaires ou métaboliques, il y a de bonnes chances que la médecine nucléaire vous offre au minimum la possibilité de commencer à chercher une solution.



## Chapitre 9

### LES INCIDENTALOMES AU COURS DES RECHERCHES EN NEURO-IMAGERIE

*Adel Cherbal, Lahcen Ait Bentaleb et Emmanuel Stip*

La découverte fortuite d'une lésion cérébrale asymptomatique en imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas une situation rare. La prévalence, évaluée sur des cohortes de volontaires participants à des études, varie de 1,7 à 6%. Les découvertes faites par des chercheurs non cliniciens, et souvent tardivement, soulèvent des enjeux médicaux, éthiques et déontologiques. Dans cet article, nous proposons une revue de littérature et une réflexion sur les procédures à adopter au cours de ces recherches afin d'optimiser leur détection et d'offrir aux personnes concernées des solutions qui servent leurs intérêts.

#### Mots clés

IRM cérébrale, découverte fortuite, pouvoir de détection, conséquences.

R  
É  
S  
U  
M  
É

#### Contexte

L'intérêt sans cesse grandissant pour l'IRM fonctionnelle et son accessibilité de plus en plus facilitée pour les chercheurs ont fait rejaillir un problème qui tend à devenir récurrent : celui de la découverte fortuite d'une lésion intracrânienne asymptomatique et présentant de potentielles implications cliniques. Cette découverte, dénommée « incidentalome » ou « fortuitome », concerne des sujets sains ou des malades recrutés dans un protocole de recherche en IRM et dont le but n'est pas de mettre en évidence des lésions cérébrales organiques.

Il est d'autant plus pertinent d'évoquer le phénomène de « fortuitome » que la majorité des chercheurs, et leurs étudiants en neuro-imagerie, n'ont pas une formation médicale ou neuroradiologique suffisante pour leur permettre de poser de tels diagnostics.

Dans cet article, nous allons examiner l'incidence de ces lésions, leur nature, les conséquences éventuelles sur la santé des sujets qui en présentent et surtout discuter des enjeux entourant leur découverte. En effet, ces découvertes fortuites souvent tardives remettent en question les

procédures actuelles des recherches en imagerie et nous posent des défis à plusieurs niveaux : médical, éthique, déontologique et même juridique.

Nous tenterons de dégager quelques pistes de réflexion, convaincus que la difficulté ne doit pas empêcher la mise en place d'une procédure sûre et coordonnée recevable pour des sites de recherches utilisant un appareil d'IRM au Canada et qui tient compte de tous les enjeux en question.

## Méthode

Afin d'apprécier l'importance du phénomène, nous avons procédé à une recherche bibliographique électronique utilisant les mots clés « découverte fortuite, incidentalome, fortuitome et IRM » (sur les moteurs de recherche tels que Pubmed et Google) et couvrant la période des années 1997 à 2009. De cette recherche, nous avons extrait plusieurs articles et commentaires sur le sujet traitant des problèmes médicaux et éthiques de ces découvertes. Afin d'illustrer l'existence réelle de ces fortuitomes et la variabilité de leur nature, nous avons inclus quelques images provenant de nos propres études. Ce sont pour la plupart des études de fond subventionnées sur la schizophrénie, n'ayant en aucun cas pour but la recherche de lésions anatomiques particulières.

## Incidence

La prévalence des incidentalomes chez l'adulte a été rapportée dans plusieurs études issues de protocoles de recherche clinique telles que les études de Katzman et autres (1999), Illes et autres (2004) et Yue et autres (1997) (Cardiovascular Health Study). Elle a été aussi rapportée dans des méta-analyses sur la population en général telles que la « Rotterdam Study » de Vernooij et autres (2007), l'étude de Hoggard et autres (2009) et l'étude de Weber et Knopf (2006).

La prévalence des incidentalomes varie de 1,7 à 6 % pour les lésions les plus sérieuses et ceci en excluant les lésions sinusiennes, les images d'ischémie cérébrale et les hypersignaux de la substance blanche (dont l'origine et la signification ne sont pas univoques).

Il faut signaler que la prévalence des lésions varie d'une étude à l'autre (en fonction des séquences IRM utilisées pour l'exploration), mais aussi qu'elle est globalement sous-estimée par rapport à la prévalence réelle de la pathologie dans la population en général (Urbanczyk et autres, 2005), ceci en raison de l'absence d'injection de produit de contraste, de la résolution de l'IRM et de l'absence de séquence angio-IRM dans les protocoles de recherche; ce dernier élément est particulièrement pertinent pour les anévrismes, les malformations artério-veineuses et certaines tumeurs.

## Conséquences

Nous proposons de les répertorier en quatre types de problèmes :

- 1) Problème d'ordre temporel : la plupart du temps, la découverte est faite *a posteriori*, quelques mois voire des années après l'exploration radiologique. Il est donc de première nécessité de prévoir la surveillance systématique de ces lésions.
- 2) Problème d'ordre éthique : la bioéthique entourant la découverte fortuite d'une lésion cérébrale est complexe et pas encore suffisamment définie. Il est clair que s'il s'agit d'une anomalie grave (tumeur) ou potentiellement grave par son évolution spontanée (anévrisme), la prise en charge du patient ne saurait tarder. Par contre, dans le cas où la lésion est petite et sans potentiel évolutif, doit-on l'annoncer à la personne concernée et, si oui, comment? Les implications, en effet, d'une telle annonce pour des individus bénévoles et volontaires, peuvent être importantes : source d'anxiété et de stress (prise en charge psychologique éventuellement), implication sociale (assurances, emprunt, perte d'emploi à cause de l'éventuel risque « épileptogène » de la lésion, par exemple).
- 3) Problème d'ordre déontologique : la responsabilité du médecin ou du chercheur en général (bien qu'ils ne soient pas des neuroradiologistes) pourrait être engagée du fait d'avoir négligé une telle lésion dont les risques évolutifs peuvent s'avérer graves pour le patient.
- 4) Problème d'ordre médico-légal : l'éventualité d'une plainte (par exemple, une anomalie cérébrale sérieuse non diagnostiquée à temps et ayant abouti à des séquelles graves voire au décès de la personne) pourrait inciter à mettre en place une gestion des risques dans ce domaine.

## Discussion

Dans le cadre d'une étude clinique, très souvent les images sont analysées par un logiciel et il est très rare qu'elles soient vues par des neuroradiologistes. Eu égard à la fréquence des lésions fortuites et au nombre croissant de protocoles de recherche, le débat reste ouvert sur la sensibilité de détection de ces incidentalomes par des lecteurs non experts en neuroradiologie. L'éventualité de se voir imposer une expertise neuroradiologique par le comité d'éthique dans les protocoles utilisant l'IRM est envisageable, et ce, d'autant qu'un grand nombre de sujets pourrait bénéficier d'un traitement curatif (tumeur) ou préventif (les anévrismes de plus de 7 mm présentent un risque d'hémorragie

sous-arachnoïdienne élevé) (White et Wardlaw, 2003). Aux États-Unis, actuellement, des institutions comme le National Institute of Health ou l'Institutional Review Board exigent que tous les examens IRM soient lus par un neuroradiologiste (White et Wardlaw, 2003), mais il existe différentes procédures selon les sites de recherche; soit les images sont lues de manière informelle et aucun rapport n'est publié, soit ce sont les chercheurs (souvent sans formation médicale ou radiologique) qui eux-mêmes adressent les images à un radiologiste si quelque chose de « suspect » leur apparaît.

Même parmi les sites où toutes les images sont contrôlées, il y a parfois un retard de quelques semaines voire de plusieurs mois entre le moment où l'examen IRM a été effectué et le moment où les images sont analysées.

Un dernier point à discuter est celui du choix des séquences IRM puisque la plus communément utilisée en IRM fonctionnelle pour la série anatomique est la séquence pondérée en T1 qui ne permet pas à elle seule de « débusquer » toutes les lésions existantes.

### Recommandations

Il s'agit donc d'essayer d'imaginer des solutions pour remédier à ce qui pourrait être une faille dans le système d'exploration des protocoles de recherche en neuroscience et de tenir compte des recommandations basées sur un rapport coût/efficacité.

- 1) Le participant à une étude, bien qu'il ait donné son consentement éclairé après avoir reçu une information sur le protocole et sur les éventuels risques propres à l'IRM, devrait, d'une part, être également informé de la possibilité et des implications de la découverte fortuite d'une anomalie cérébrale et pouvoir considérer cette question de près avant d'accepter de devenir volontaire et, d'autre part, savoir que le but de l'examen IRM est de répondre aux questions de recherche et ne saurait se substituer à une exploration radiodiagnostique.
- 2) Concernant l'expertise radiologique, notre point de vue rejoint celui de C. Nelson (2008) sur le fait que les organismes de financement des projets de recherche devraient peut-être exiger que toutes les images soient examinées par un conseil de neuroradiologistes, que les chercheurs puissent s'appuyer sur leur budget pour le financement dudit conseil et que les images soient archivées pendant au moins quelques années.
- 3) Pour améliorer le pouvoir de détection, les directeurs de recherche pourraient s'assurer que leurs étudiants ou stagiaires aient une formation adéquate minimale en neuroanatomie radiologique et leur inculquer le réflexe

de regarder les images anatomiques brutes avant de les soumettre aux logiciels de traitements et de statistiques.

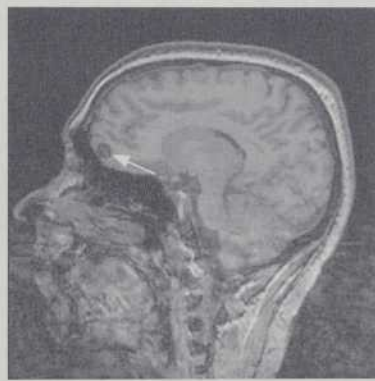
- 4) Enfin, il faudrait adapter les séquences d'IRM pour maximiser la découverte de lésions qui peuvent passer inaperçues en T1. Comme le propose N. Hoggard et autres (2009), des coupes axiales de 3 - 4 mm d'épaisseur pondérées en T2 ou des séquences en inversion récupération FLAIR pourraient relever nettement le seuil de détection.

### Illustrations

À titre d'exemple, nous présentons des situations de fortuitomes mis en évidence au cours de projets de recherche réalisés par notre groupe. Les projets de recherche concernaient des sujets sains ou des patients souffrant de schizophrénie chez qui l'on explorait les activations cérébrales reliées au fonctionnement émotionnel ou cognitif, donc sans rapport *per se* avec une recherche diagnostique lésionnelle.

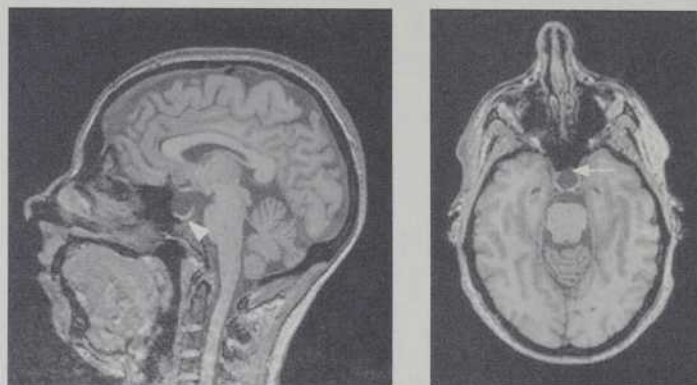
#### Illustration 1

#### COUPES SAGITTALES EN T1

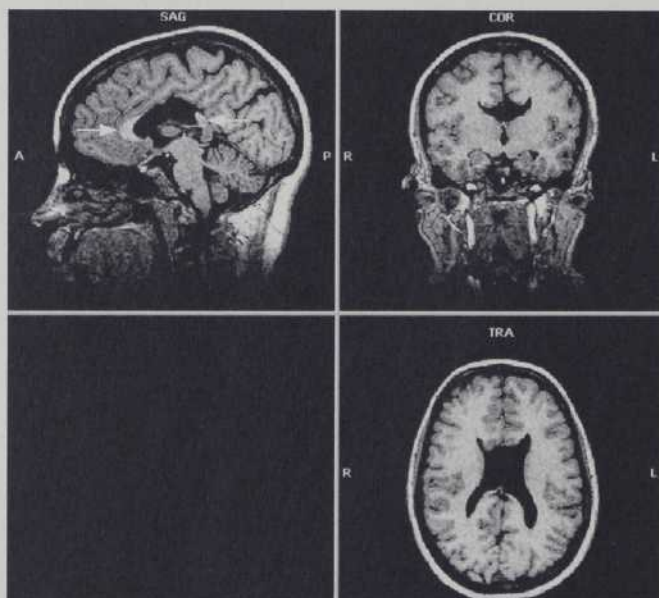


Masse frontale hétérogène (en hypersignal et en hyposignal) sur l'image de gauche et lésion nodulaire en hyposignal homogène sur l'image de droite.

Ces images pourraient correspondre à des lésions tumorales :  
nécessité d'un complément d'investigation.

**Illustration 2****COUPES SAGITTALE ET AXIALE EN T1**

Selle turcique augmentée de volume (image de droite) occupée par un processus liquidien avec un tissu hypophysaire image de gauche plaqué contre le dos de la selle turcique :  
lésion hypophysaire kystique ou selle turcique vide?

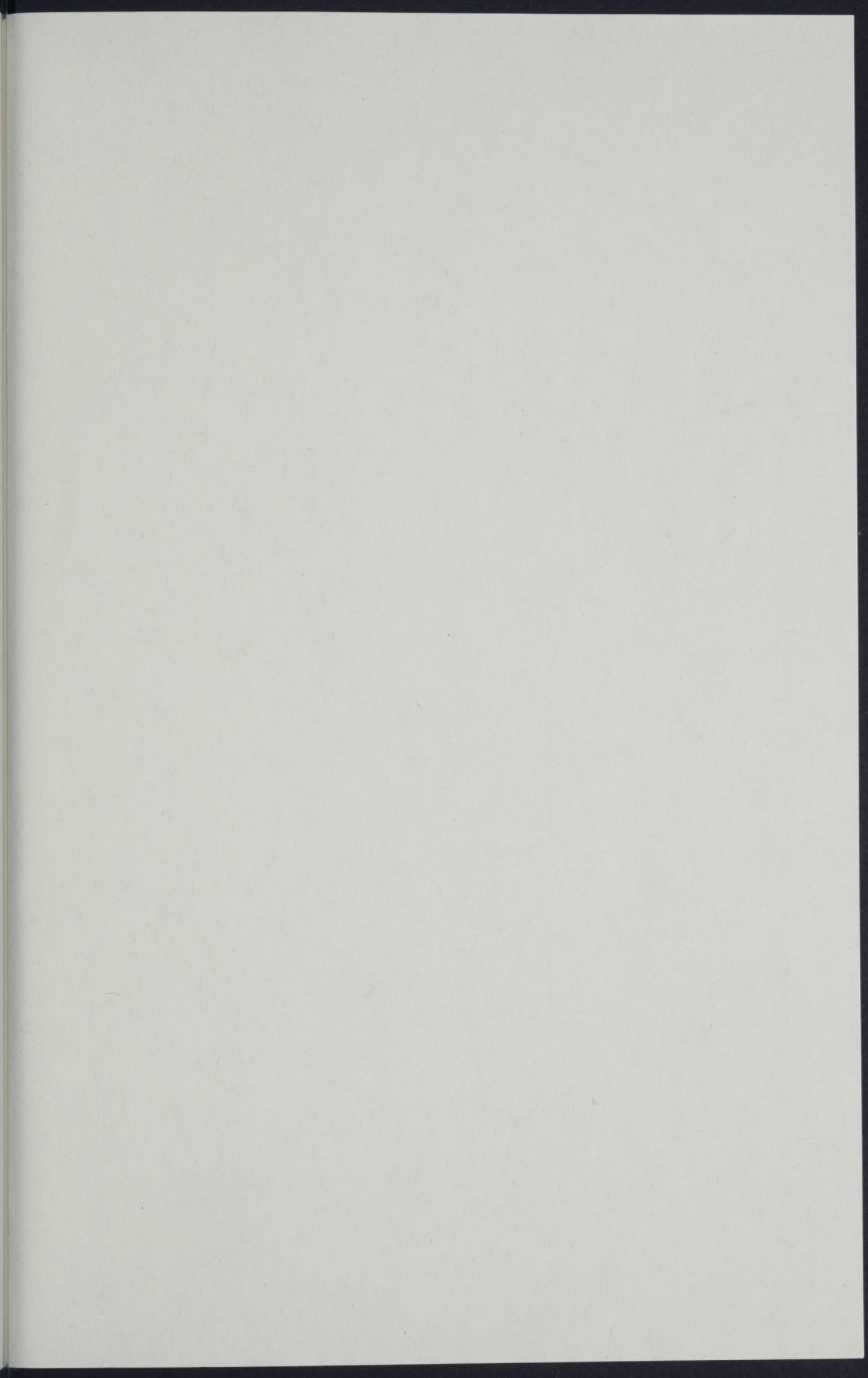
**Illustration 3****COUPES SAGITTALE, CORONALE ET AXIALE EN T1**

Agénésie partielle du corps calleux, seuls la partie antérieure et un bout de l'arrière sont identifiables (flèches).

## Références bibliographiques

- Hoggard, N., Darwent, G., Capener, D., Wilkinson, I.D., Griffiths, P.D. (2009). The high incidence and bioethics of findings on magnetic resonance brain imaging of normal volunteers for neuroscience research. *J Med Ethics* 35, p. 194-199.
- Katzman, G.L., Dagher, A.P., Patronas, N.J. (1999). Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. *JAMA* 282, p. 36-39.
- Illes, J., Rosen, A.C., Huang, L., Goldstein, R.A., Raffin, T.A., Swan, G., Atlas, S.W. (2004). Ethical consideration of incidental findings on adult brain MRI in research. *Neurology* 62, p. 888-890.
- Nelson, C.A. (2008). Incidental findings in magnetic resonance imaging (MRI) brain research. *J Law Med Ethics* 36, p. 315-319.
- Urbanczyk, C., Desal, H., Ibrahim, M.R. (2005). Découverte fortuite d'une lésion intracrânienne en imagerie par résonance magnétique. *Revue neurologique* 161, p. 862-867.
- White, P.M., Wardlaw, J.M. (2003). Unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol* 30, p. 336-350.
- Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Tanghe, H.L., Vincent, A.J., Hofman, A., Krestin, G.P., Niessen, W.J., Breteler, M.M., van der Lugt, A. (2007). Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 357, p. 1821-1828.
- Yue, N.C., Longstreth, W.T., Elster, A.D., Jungreis, C.A., O'Leary, D.H., Poirier, V.C. (1997). Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the cardiovascular health study. *Radiology* 202, p. 41-46.
- Weber, F., Knopf, H. (2006). Incidental findings in magnetic resonance imaging of the brains of healthy young men. *J Neurol Sci* 240, p. 81-84.







**MARQUIS**

Marquis imprimeur inc.

Québec, Canada

2012

Imprimé sur du papier Silva Enviro 100% postconsommation  
traité sans chlore, accrédité ÉcoLogo et fait à partir de biogaz.







Association francophone  
pour le savoir

Acfas

B A n Q



000 677 551

Depuis l'avènement des techniques d'imagerie du cerveau *in vivo*, une pléthore d'études se sont attardées à élucider les mécanismes physiopathologiques associés aux troubles neuropsychiatriques. C'est dans ce contexte que s'est tenu le colloque Neuro-imagerie et santé mentale, lors du 77<sup>e</sup> congrès de l'Acfas en 2009. Le présent cahier comprend ainsi un compte rendu des contributions scientifiques de médecins et chercheurs qui ont participé à cet atelier. Dans un premier temps, les résultats de travaux en neuro-imagerie anatomique menés auprès de patients psychotiques sont présentés. Ces travaux montrent que la psychose résulte non seulement d'atteintes localisées essentiellement dans les régions cérébrales frontales et temporales, mais également dans les fibres de la substance blanche qui connectent ces régions entre elles. Une deuxième série de travaux s'attarde à décrire l'incidence de certains facteurs, comme le sexe ou les émotions, sur le fonctionnement cérébral de patients schizophrènes. Enfin, ce cahier scientifique se termine par une revue de l'apport des techniques de médecine nucléaire en neurosciences fondamentales et cliniques, et par une réflexion sur les procédures à adopter par les « neuro-imageurs » lors de la découverte fortuite d'une lésion cérébrale asymptomatique.



9 782892 451535