



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Imagerie cérébrale et schizophrénie : développement du projet
Psymac dans la région Nord-Pas-de-Calais.**

Présentée et soutenue publiquement le 21 février 2014
Au Pôle Recherche
Par Inès SUISSE DE SAINTE CLAIRE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Monsieur le Docteur Renaud JARDRI

Monsieur Docteur Emmanuel WERTZ

Directeur de Thèse :

Monsieur Docteur Emmanuel WERTZ

Table des matières

Table des matières	1
INTRODUCTION.....	3
I.IMAGERIE CÉRÉBRALE ET SCHIZOPHRÉNIE.....	4
I.1 Rappel.....	4
I.1.1 Rappel des différentes techniques d'imageries mises en œuvre dans l'exploration cérébrale en psychiatrie.....	4
I.1.1.1 Scanner ou tomodensitométrie.....	4
I.1.1.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	4
I.1.1.3 IRM de diffusion ou Diffusion Tensor Imaging (DTI).....	5
I.1.1.4 Tomographie à Emission de Positons (TEP ou PET).....	6
I.1.1.5 Tomographie d'émission monophotonique ou Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).....	7
I.1.1.6 Spectroscopie par Résonance magnétique (MRS).....	7
I.1.1.7 Magnétoencéphalographie (MEG)	8
I.1.2 Rappel sur le rôle des différentes structures cérébrales étudiées en imagerie encéphalique dans la schizophrénie	9
I.1.2.1 Le cortex préfrontal dorso-latéral (CPDL)	9
I.1.2.2 Le cortex préfrontal médian.....	11
I.1.2.3 Le cortex temporal	12
I.1.2.4 L'amygdale	13
I.1.2.5 L'hippocampe	14
I.1.2.5 Le gyrus parahippocampique	15
I.1.2.6 L'insula.....	16
1.2 Que nous apporte l'imagerie cérébrale dans la schizophrénie ?	17
I.2.1. Anomalies cérébrales morphologiques retrouvées dans la schizophrénie.	18
I.2.1.1 Données générales	18
I.2.1.2 Anomalies de la substance grise.....	18
I.2.1.3 Anomalies de la substance blanche.....	19
I.2.2 Existe-t-il un lien entre les données de l'imagerie cérébrale et les symptômes de la schizophrénie ?.....	20
I.2.2.1 Les symptômes positifs.....	20
I.2.2.2 Les symptômes négatifs	24
I.2.2.3 Les troubles cognitifs	25
I.3 Phase prodromique et imagerie.....	28
I.4 Imagerie cérébrale et psychopharmacologie.....	30
I.4.1 imagerie cérébrale, antipsychotique et systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques.....	30
I.4.2 Imagerie cérébrale : effet des antipsychotiques sur la neuroplasticité ?.....	31
I.5 Imagerie et psychothérapie	33
I.6 Imagerie et cannabis	34
II LES ECHELLES D'ÉVALUATIONS	35
II.1 Etat des lieux.....	35
II.2 Différents types et caractéristique des échelles d'évaluation.....	37
II.2.1 caractéristiques des échelles.....	37
II.2.2 les différents types d'échelles	38
II.3 Comment construire une échelle	40
II.3.1 Etape qualitative.....	40
II.3.2 Etape quantitative	40
II.3.2.1 La validité.....	41

II.3.2.2 la fidélité (reliability).....	44
II.3.2.3 cohérence interne	45
II.3.2.4 sensibilité au changement.....	45
II.4 Les différentes échelles utilisées dans la schizophrénie.....	47
II.4.1 Echelles globales.....	47
II.4.1.1 Échelle abrégée d'évaluation psychiatrique (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)(106).....	47
II.4.1.2 Échelle d'appréciation des symptômes négatifs (The Scale of the Assessment of Negative Symptoms (SANS)	47
II.4.1.3 Échelle d'appréciation des symptômes positifs (The Scale of the Assessment of Positive Symptoms (SAPS))	48
II.4.1.4 Échelle des symptômes positifs et négatifs (Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)..	49
II.4.1.5 Evaluation du fonctionnement global (EGF/GAF).....	51
II.4.1.6 Global Outcome Assessment of Life in Schizophrenia (GOALS) (117) :	52
II.4.1.7 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I)	52
II.4.2 échelles spécifiques utilisées dans le projet Psymac.....	55
II.4.2.1 Launay-Slade Hallucinations Scale (LSHS).....	55
II.4.2.3 Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT).....	55
II.4.2.4 Cannabis Abuse Screening Test (CAST).....	57
III. PROJET PSYMAC.....	58
III.1 La Fédération régionale de recherche en santé mentale (F2RSM)	58
III.1.1 Historique	58
III.1.2 Les quatre missions de la F2RSM :	59
III.2 Description du projet PSYMAC.....	62
III.2.1 Place de l'imagerie cérébrale en psychiatrie	62
III.2.2 Objectif du projet	64
III.2.3 Modalité du projet	66
III.2.3.1 Critères d'inclusions	66
III.2.3.2 Recueil de données choisi	67
III. 3.2.2 Protocole d'imagerie	70
III. 3.2.3 Protocole d'imagerie retenu.....	76
III.3.2.4 Secret professionnel, stockage et utilisation des données.....	76
CONCLUSION.....	79
BIBLIOGRAPHIE	80
ANNEXES.....	90
Recueil de données cliniques.....	90
M.I.N.I (Mini International Neuropsychiatric Interview)	92
PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale).....	94
LSHS (Launay-Slade Hallucination Scale).....	95
Questionnaire « CAST » (Cannabis Abuse Screening Test).....	96
Questionnaire AUDIT (dépendance à l'alcool).....	97

INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie mentale touchant 1 % de la population et entraînant souffrances psychologiques et handicaps socio-professionnels.

Les progrès récents des techniques de neuroimagerie et en particulier de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont permis de mettre en évidence diverses anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles.

Cependant les études menées restent partielles ou contradictoires et n'utilisent que trop rarement des critères sémiologiques standardisés qui permettraient de rechercher une corrélation radio-clinique potentielle des symptômes de la maladie.

La psychiatrie est historiquement une spécialité médicale axée principalement sur la clinique ne laissant que peu de place aux examens complémentaires ; la recherche d'une telle corrélation devrait alors s'appuyer sur des échelles d'évaluations adaptées et validées scientifiquement.

A travers le projet Psymac, qui voit collaborer des neuroradiologues et des psychiatres, la Fédération régionale de recherche en santé mentale se propose de porter un projet pilote visant deux principaux objectifs :

- promouvoir et valider les indications de l'IRM cérébrale en psychiatrie.
- améliorer, grâce à la création d'une banque de données conséquente, les connaissances théoriques voire thérapeutiques de la schizophrénie au travers d'un outil corrélant de façon standardisée les données cliniques et radiologiques.

Nous vous proposons donc à travers ce travail une mise au point sur les données actuelles des anomalies cérébrales retrouvées dans la schizophrénie puis nous étudierons les principales échelles d'évaluation mises à notre disposition permettant d'évaluer cette pathologie et nous terminerons par la description du projet Psymac.

I. IMAGERIE CÉRÉBRALE ET SCHIZOPHRÉNIE

I.1 Rappel

I.1.1 Rappel des différentes techniques d'imageries mises en œuvre dans l'exploration cérébrale en psychiatrie.

I.1.1.1 Scanner ou tomodensitométrie

Apparu en 1972, le scanner utilise un tube à rayon X, où les photons sont enregistrés par des détecteurs (contrairement à la radiographie standard, où les rayons sont enregistrés sur un film). Il émet des radiations ionisantes. La précision de l'image est de l'ordre de 0,5 à 1 mm, cela explique que des petites lésions puissent passer inaperçues.

Le scanner avec agent de contraste fait appel à l'injection intraveineuse d'un produit de contraste iodé et peut permettre de détecter des lésions de la barrière hémato-encéphalique (avec risque d'allergie aux produits de contraste).

Une amélioration technique est apparue il y a une quinzaine d'années avec le scanner spiralé ou hélicoïdal, permettant d'améliorer la qualité des images et la vitesse de réalisation de l'examen, pour une moindre émission de radiations ionisantes.

I.1.1.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)(1)

Le principe de la technique de l'IRM a été découvert en 1946 par Félix Bloch et Edward Mills, mais son utilisation en pratique courante date du début des années 1990.

L'IRM utilise les champs magnétiques qui entourent les atomes d'hydrogène. Le patient est placé dans un champ magnétique qui magnétise les atomes d'hydrogène et change leur alignement. Plus le champ magnétique est élevé, plus les atomes d'hydrogène sont

magnétisés, et plus le signal qu'ils produisent est important. Pour créer une image en résonance magnétique, les atomes d'hydrogène du patient sont exposés à des séries d'impulsions de radiofréquences différentes. Un logiciel informatique transforme les signaux en images spatiales. La transformation nécessite une parcellisation de l'information en blocs (mesurant 1mm x1mm x 1mm) que l'on appelle des voxels.

Il existe aussi des produits de contraste pour l'IRM (gadolinium) qui permettent de détecter des lésions de la barrière hémato-encéphalique.

On distingue :

- l'IRM structurale qui analyse le volume et la forme des structures cérébrales.
- L'IRM fonctionnelle (fMRI), rendue possible par le fait que l'IRM n'a pas de toxicité en termes d'irradiation et peut être répétée plusieurs fois chez une même personne, permettant ainsi une analyse du fonctionnement du cerveau lors de divers types de stimulation (cognitive surtout, mais aussi pharmacologique ou encore provocation de symptômes). Quand une région du cerveau est activée, elle consomme plus d'énergie, donc plus d'oxygène, ce qui produit des variations locales de l'hémoglobine oxygénée et de l'hémoglobine désoxygénée. La fMRI utilise cet effet « blood oxygen-level dépendent » (BLOD) pour marquer et visualiser les changements d'activité neuronale.

1.1.1.3 IRM de diffusion ou Diffusion Tensor Imaging (DTI).

Technique récemment développée, elle étudie la structure des faisceaux de substance blanche. Cette méthode consiste à mesurer la somme des vecteurs de diffusion de l'eau à l'intérieur des axones ou des gaines de myéline, cette somme est calculée de façon à représenter le degré de cohérence des vecteurs, on l'appelle l'anisotropie.(2)

L'observation d'anomalie de l'anisotropie est en faveur de l'hypothèse d'une dysconnexion fonctionnelle dans le cerveau des schizophrènes.

Des anomalies de la substance blanche alimentent également l'hypothèse d'une pathologie de la myéline dans la schizophrénie, où les anomalies des faisceaux de substance blanche seraient à rechercher dans des mécanismes biochimiques développementaux ou immunitaires.

1.1.1.4 Tomographie à Emission de Positons (TEP ou PET)

Elle utilise des molécules radioactives (isotopes) pour étudier divers aspects du fonctionnement cérébral par :

- La mesure des activités régionales avec de l'oxygène marqué $\{^{15}\text{O}\}$, de l'azote marqué $\{^{13}\text{N}\}$, du carbone marqué $\{^{11}\text{C}\}$, du fluor marqué $\{^{18}\text{F}\}$, ou du fluorodésoxyglucose $\{^{18}\text{FDG}\}$
- La densité des récepteurs des neurotransmetteurs (ligands marqués spécifiques dont plusieurs dizaines sont disponibles, marquant spécifiquement différents types de récepteurs).

Les agents radioactifs sont injectés par voie veineuse au sujet qui a la tête positionnée dans un détecteur de radioactivité. L'isotope se désintègre dans le cerveau, libérant un positon, qui parcourt une courte distance et entre en collision avec un électron, ce qui produit l'émission de deux photons qui s'éloignent à la vitesse de la lumière, à 180° l'un de l'autre. Les photons sont détectés de chaque côté de la tête, et leur position est calculée.

Les isotopes ont des durées de vie très courtes, de telle sorte que les examens PET ne peuvent être faits que dans des centres spécialisés, à proximité immédiate des cyclotrons qui fabriquent les isotopes.

D'autre part, la radioactivité fait qu'un examen TEP ne peut être réalisé qu'une fois, ou un nombre très limité de fois chez un même individu.

1.1.1.5 Tomographie d'émission monophotonique ou Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Elle utilise, comme le TEP, des composés radioactifs pour étudier l'activité cérébrale. Mais ces composés ne produisent qu'un photon unique lors de leur désintégration.

Les images SPECT permettent des mesures quantitatives et qualitatives du flux sanguin cérébral.

Le radioligand le plus utilisé est le ${}^{99m}\text{Tc}$ hexaméthylpropylène amine oxyme (HMPAO).

1.1.1.6 Spectroscopie par Résonance magnétique (MRS)

La MRS utilise les mêmes appareils que l'IRM, mais ici l'appareil est utilisé pour l'étude de la concentration cérébrale en certains métabolites, par exemple le N-aspartate (NAA), la créatine et la phosphatidylcholine, distingués par le spectre d'hydrogène et phosphore.

D'autres composants (glutamate, glutamine, gaba, lactate et inositol) peuvent aussi être identifiés par leurs signaux.

Des anomalies de ces signaux, en particulier du NAA, signifient généralement l'existence d'une souffrance neuronale (atrophie ou mort neuronale).

La MRS a l'avantage de son innocuité mais elle s'adresse aux maladies où existent des lésions neuronales patentes (ce qui n'est en règle pas le cas dans la schizophrénie) et elle souffre d'une résolution spatiale assez limitée.

1.1.1.7 Magnétoencéphalographie (MEG) (3)

La MEG permet de suivre en temps réel la chronologie des opérations mentales, et d'obtenir ainsi une image instantanée de l'activité cérébrale, de façon non invasive et sans excitation provoquée par un rayonnement externe.

Elle capte les champs magnétiques générés par les déplacements ioniques provoqués par l'activation neuronale. Effectivement, l'excitation d'un neurone provoque l'ouverture de canaux ioniques transmembranaires, générant un mouvement ionique « primaire ». Ces courants ioniques dits « primaires » génèrent des courants secondaires ou « courants volumiques ». Le principe de la MEG est d'enregistrer ces courants primaires et volumiques.

Le fait que les champs magnétiques cérébraux soient très faibles, environ dix milliards de fois plus faibles que le champ magnétique terrestre, a plusieurs conséquences :

- le développement de la MEG n'a été possible que grâce à l'apparition de capteurs ultrasensibles (supraconducteurs basse température fonctionnant dans l'hélium liquide) qui transforment le flux magnétique en tension électrique.
- Nécessité d'un blindage (chambre blindée) permettant d'isoler les champs magnétiques cérébraux des champs magnétiques externes.
- La MEG est donc une technique très coûteuse du fait de la nécessité de ce blindage et du refroidissement des supraconducteurs à l'hélium liquide.

I.1.2 Rappel sur le rôle des différentes structures cérébrales étudiées en imagerie encéphalique dans la schizophrénie

I.1.2.1 Le cortex préfrontal dorso-latéral (CPDL) (4),(5),(6)

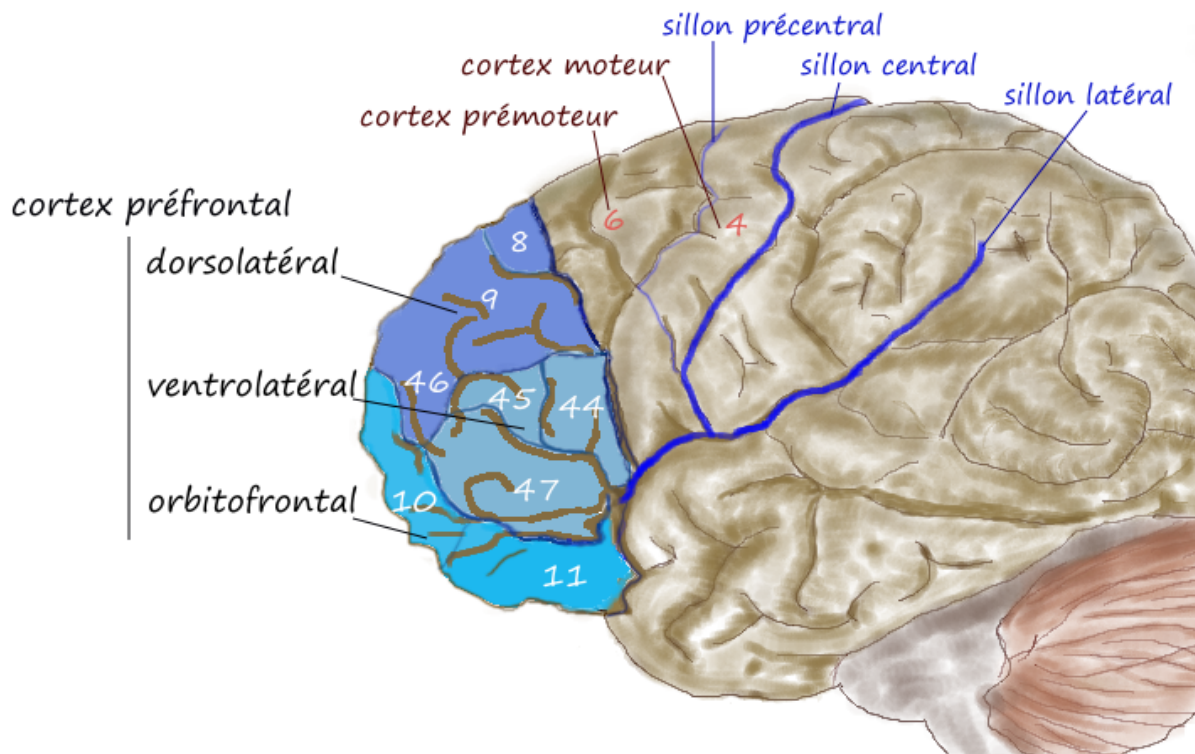


Figure 1

Le cortex préfrontal dans sa partie dorso-latérale est impliqué dans la capacité à analyser les événements présents dans l'environnement en les comparant rapidement aux stocks mnésiques, c'est-à-dire à penser l'environnement, à anticiper ceux-ci et à faire des plans.

C'est pour cette raison qu'on l'appelle parfois « autoroute de l'information ».

De plus le CPDL est impliqué dans la mémoire de travail : forme de mémoire à court terme qui permet le stockage des événements présents dans l'environnement en même temps qu'ils sont comparés aux souvenirs. Il permettrait ainsi une prise de décision rapide quand à l'attitude à adopter face à ces événements. Le CPDL est donc le cortex des « fonctions exécutives ».

Son exploration repose sur différents tests neurocognitifs dont le plus utilisé est le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) : on présente au sujet 4 cartes qui diffèrent de par leur couleur, la forme des items présentés sur chaque carte (ronds, carrés, triangles, etc.) et de par le nombre de ces items. La personne a, dans sa main, le paquet du reste des cartes. Sa tâche est de catégoriser une à une les cartes restantes en les posant sur l'un des 4 tas. On ne lui donne pas de critère pour organiser ses cartes, il peut, à sa guise les classer par couleurs, formes ou nombres de formes mais l'examineur lui signifie uniquement par oui ou pas non si le critère choisi est le bon. On laisse alors le sujet organiser ses cartes selon le premier critère choisi pendant quelques cartes, puis à un moment, l'examineur décide de changer de critère et le sujet doit retrouver le nouveau critère de classification.

La mesure principale de cette tâche est alors les erreurs persévératives (c'est-à-dire si le sujet persévère dans le critère qui lui est devenu routinier). Cela permet de voir si le sujet est capable de tenir compte de l'information en retour, mais aussi s'il est capable d'inhiber une réponse qui lui est devenue routinière.

1.1.2.2 Le cortex préfrontal médian

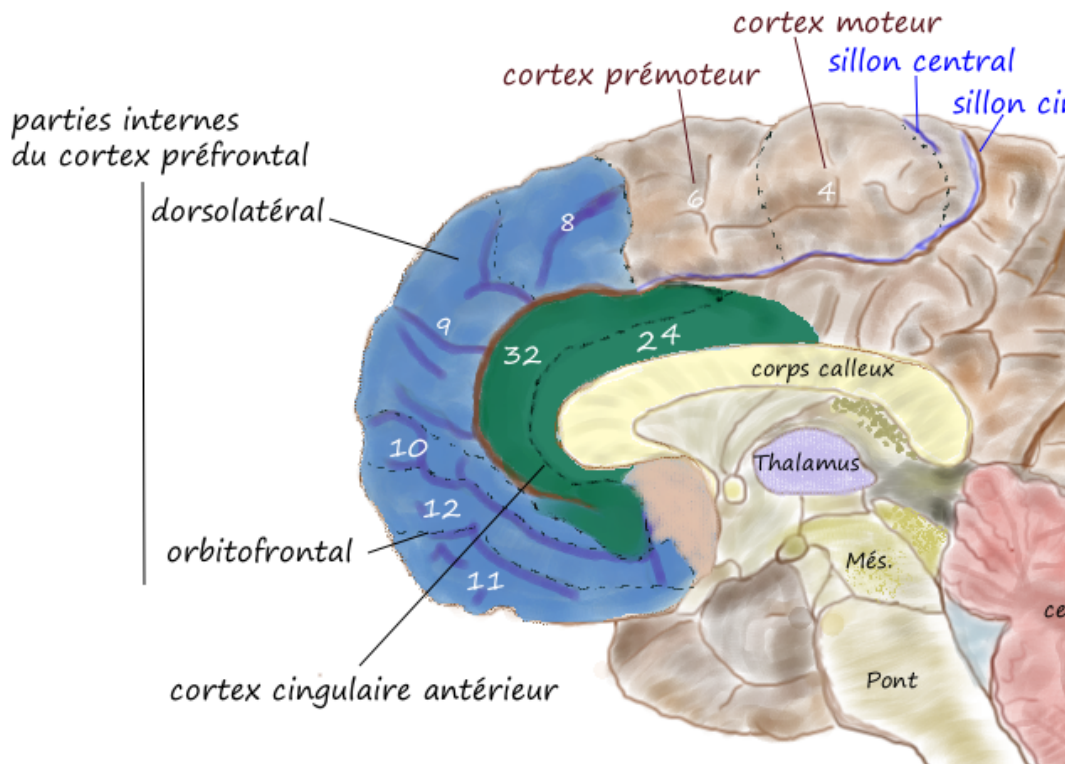


Figure 2

Figure 2

Le cortex préfrontal dans sa partie médiane est composé de deux parties : le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitaire.

- Le cortex cingulaire antérieur (qui entoure le genou du corps calleux) est impliqué dans les situations de stress ou mobilisantes sur le plan émotionnel ainsi que dans les réponses à apporter à ces situations. Ce serait un correcteur d'erreurs ou gestionnaire de conflits. C'est pour cette raison qu'il est aussi appelé « cortex des dilemmes »(7). Ce qui explique l'hypofonctionnalité retrouvée lors de son exploration chez les patients présentant un syndrome dépressif sévère (dû à l'importance des « dilemmes moraux » dans cette pathologie). Il fonctionne en étroite collaboration avec l'amygdale qui attribue une valeur émotionnelle aux représentations conflictuelles traitées par ce cortex (8).

Son exploration repose sur le test des interférences, où des stimuli contradictoires sont présentés et que le sujet doit reconnaître rapidement selon la consigne (exemple répondre rouge quand le mot « rouge » est représenté en vert).

- Le cortex préfrontal orbitaire est impliqué dans les comportements sociaux. Il permettrait, grâce à son interaction avec l'amygdale, d'attribuer une valeur affective aux stimuli, ce qui permet de mettre à jour en permanence ce type d'information et donc de prendre des décisions en rapport avec la valeur des représentations.(9)

L'amygdale donne aux représentations leur intensité affective, le cortex préfrontal orbitaire code leur valeur.(8)

1.1.2.3 Le cortex temporal(10)

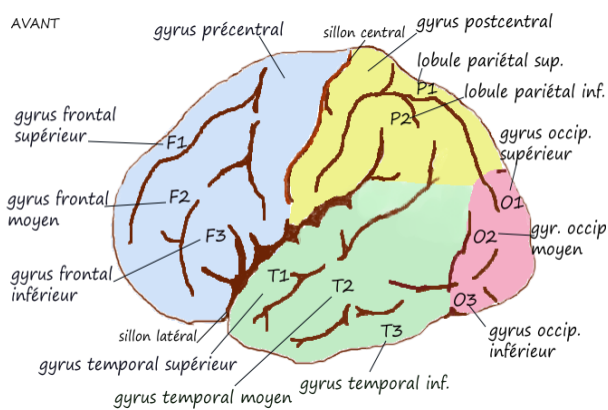


Figure 3

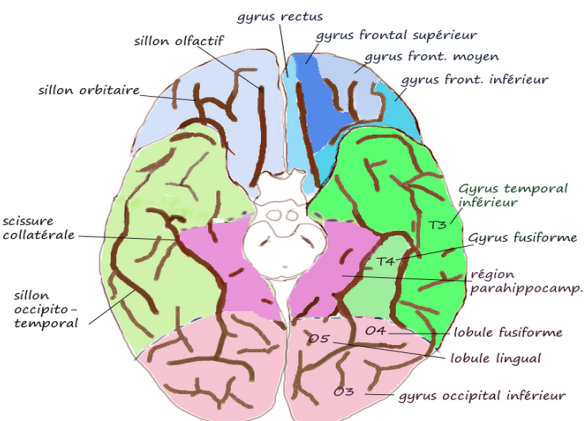


Figure 4

Les gyri supérieur, moyen et inférieur du lobe temporal, sont impliqués dans la perception auditive et l'intégration des fonctions auditives et visuelles. Ils constituent également un réservoir lexical.

La zone de transition entre les cortex temporal et pariétal, qui inclut le gyris angulaire, et plus largement la zone de Wernicke, est impliquée dans l'organisation du langage.

Le gyrus occipito-temporal latéral médian également appelé gyrus fusiforme semble lui, spécialisé dans la reconnaissance des visages. En quelques millisecondes, ce cortex extrait des visages humains quelques traits essentiels qui permettent de reconnaître un visage.

1.1.2.4 L'amygdale (9),(11)

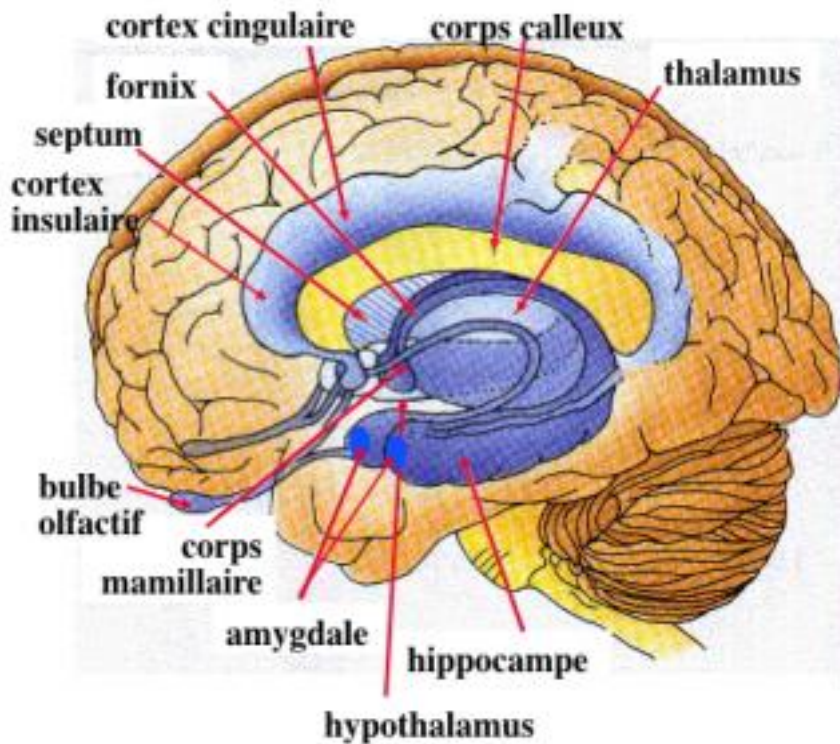


Figure 5

L'amygdale est une structure limbique située dans la profondeur du lobe temporal, adjacente à l'hippocampe, et souvent difficile à distinguer de lui en imagerie.

Elle est impliquée dans l'apprentissage de la valeur affective des stimuli.

C'est le centre organisateur de la mémoire affective ou émotionnelle. Située au centre des réactions de stress, en interaction étroite avec le cortex cingulaire, chez le sujet normal son activité est inhibée par le cortex, mais elle est activée dans les situations de mobilisation affective.

Dans certaines pathologies comme la dépression ou l'état de stress post-traumatique, elle est anormalement activée.

Un des tests les plus utilisés pour explorer le fonctionnement de l'amygdale est le test d'exposition à des visages effrayés ou menaçants, qui activent spécifiquement l'amygdale.

1.1.2.5 L'hippocampe(12)

L'hippocampe est une structure limbique située dans la profondeur du lobe temporal (cf figure 5). C'est le centre intégrateur et organisateur de la mémoire, et plus particulièrement des mémoires explicites et déclaratives. C'est à dire la mémoire des événements qui ont marqué une personne et sur lesquels on peut poser des mots.

L'hippocampe est donc impliqué dans l'inscription des mémoires déclaratives, et intervient pour rechercher des informations mises en mémoire et stockées dans d'autres régions cérébrales (13).

De plus l'hippocampe fonctionne en étroite collaboration avec l'amygdale pour guider le comportement quotidien en présence de stimuli ou d'informations contextuelles, qui ont une signification émotionnelle(14). Ces fonctions mnésiques concernent surtout l'hippocampe gauche. L'hippocampe droit étant surtout impliqué dans la mémoire spatiale.

Il existe de nombreux tests d'exploration de l'hippocampe. Ceux utilisés dans la schizophrénie sont ceux qui explorent l'encodage et le rappel des éléments sémantiques.

1.1.2.5 Le gyrus parahippocampique(15)

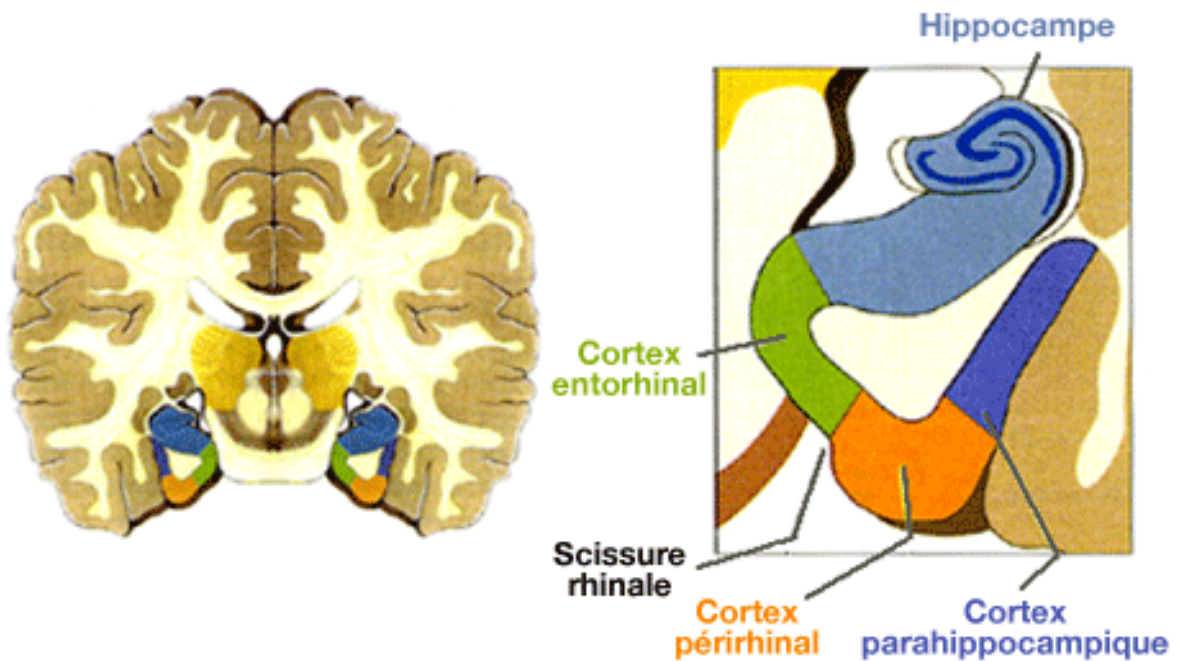


Figure 6

Le gyrus parahippocampique correspond approximativement à la partie antérieure des quatrième et cinquième circonvolutions temporales, située dans la partie inférieure et interne, ou médiane, du lobe temporal. On lui rattache parfois les cortex périrhinal et entorhinal qui lui sont adjacents.

Le cortex parahippocampique (à l'origine du faisceau perforant qui se projette sur l'hippocampe) est fonctionnellement intimement associé aux fonctions de l'hippocampe, de telle sorte qu'il est assez difficile de distinguer les fonctions propres de l'hippocampe de celles du cortex adjacent.

L'ensemble est impliqué dans les mémoires associative et non associative, épisodique et sémantique, rappel ou sentiment de familiarité.(16)

En outre le cortex parahippocampique est impliqué dans la reconnaissance des visages et dans le sentiment de familiarité. Pour rappel le mécanisme de mémoire se découpe, en un rappel proprement dit de l'événement dans son contexte (dans lequel est surtout impliqué

l'hippocampe) et un sentiment de familiarité associé à cet événement (dans lequel est impliqué le cortex parahippocampique, en particulier le cortex périrhinal).(13)

1.1.2.6 L'insula

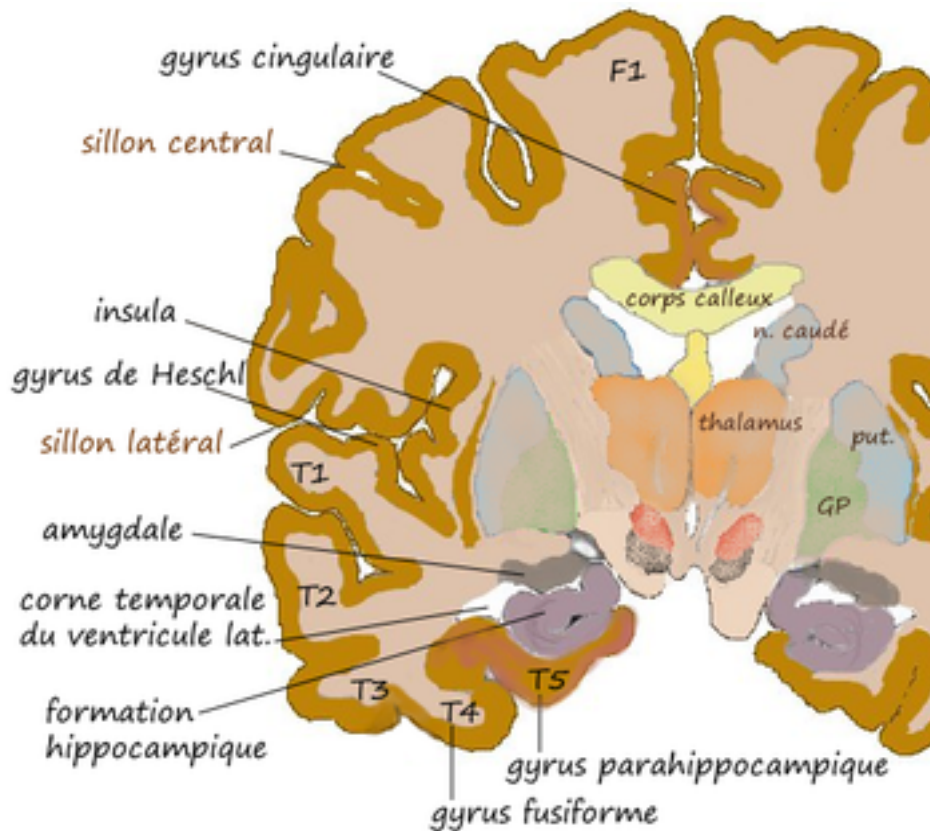


Figure 7

Le cortex insulaire est situé dans la profondeur de la scissure de Sylvius, au centre même des hémisphères cérébraux. Il a été nommé « cinquième lobe » du cortex. Il a des connections très nombreuses dans pratiquement toutes les régions du cortex (cortex sensoriel, viscéral, préfrontal médian et latéral, temporal, auditif et visuel) ainsi qu'avec l'amygdale et l'hippocampe.

De plus il est impliqué dans de multiples fonctions (sensorialité viscérale, audition, goût, olfaction, vision, tact, douleur, attention, motricité physique et verbale, équilibre, etc.) trop de fonctions en réalité pour que l'on puisse lui attribuer un rôle spécifique autre qu'un rôle général d'intégrateur sensori-moteur, ou « intégration limbique des fonctions corticales ».(17)

1.2 Que nous apporte l'imagerie cérébrale dans la schizophrénie ?

La schizophrénie est une maladie fréquente (1% de la population), dévastatrice par son retentissement psychologique et ses conséquences socioprofessionnelles invalidantes. C'est une maladie dont l'origine organique, était déjà évoquée par Kraepelin à la fin du XIXème siècle. Et pourtant sa cause reste encore inconnue et les hypothèses ne manquent pas : génétique, neurodéveloppementale, neurodégénérative, psychologique... Toutes sont plausibles, aucune n'est suffisante, soulignant l'extraordinaire complexité de cette maladie.

Depuis les années soixante dix, les techniques de neuroimagerie ont révolutionné l'étude de la schizophrénie, et ont pu montrer qu'il existe des anomalies de la structure et du fonctionnement cérébral chez les patients schizophrènes.

Les techniques d'imagerie progressent sans cesse, et la visualisation des anomalies devient de plus en plus précise. Dans le cas de la schizophrénie, beaucoup de recherches couplent même les études d'imagerie cérébrale entre elles (par exemple fMRI et DTI ou IRM et potentiels évoqués (18)) ou avec les études génétiques.(19)

Il existe néanmoins encore de nombreuses polémiques et des résultats contradictoires dans les études d'imagerie cérébrale chez les patients schizophrènes.

I.2.1. Anomalies cérébrales morphologiques retrouvées dans la schizophrénie.

I.2.1.1 Données générales

Globalement, les études concordent pour retrouver une diminution globale du poids(20) et du volume du cerveau chez les patients schizophrènes, et ces diminutions semblent s'accroître avec la progression de la maladie.(21),(22),(23).

I.2.1.2 Anomalies de la substance grise

Dans la littérature, les deux régions cérébrales les plus souvent touchées par des anomalies de structure et/ou de volume sont le cortex préfrontal (dans sa région dorso-latérale, médiane) (cf figure 2) et le lobe temporal (gyrus temporal supérieur et hippocampe) (cf figure 3) (21),(24),(25),(26).

De plus, les ventricules cérébraux et plus particulièrement les ventricules latéraux sont très souvent dilatés chez les malades. Cela implique que les structures qui les entourent sont diminuées de volume, en particulier le thalamus, la capsule interne et les structures temporo-lobiques (gyrus temporal supérieur, gyrus fusiforme, gyrus parahippocampique, hippocampe).(25)(24)(26).

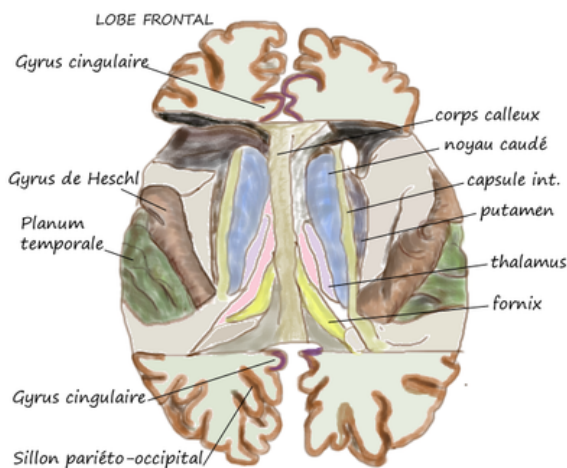


Figure 8

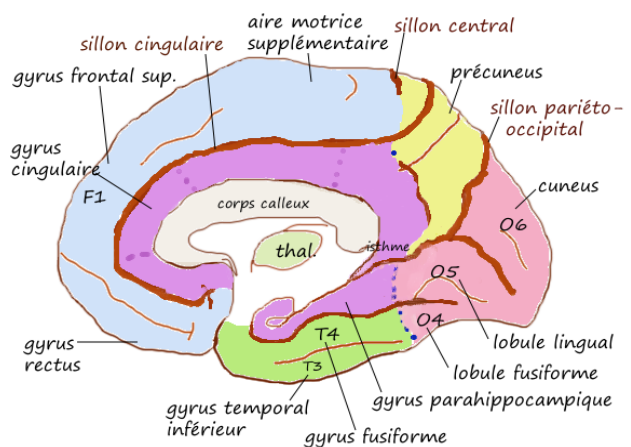


Figure 9

D'autres structures semblent diminuées de volume dans la littérature, mais de façon inconstante. En particulier le thalamus, le cortex préfrontal médian (cortex cingulaire), l'amygdale, l'insula, le gyrus fusiforme, le gyrus post central, le gyrus parahippocampique, la partie antérieure de la capsule interne, le cervelet, les fasciculi unisé et arqué, et le gyrus orbitaire médian.(24)(27)

La taille du striatum est sujette à débat, dans le sens où son volume est le plus souvent retrouvé augmenté, mais que cette augmentation pourrait être liée aux traitements neuroleptiques (le striatum a été retrouvé diminué lors de premier épisode de la maladie, avant tout traitement neuroleptique). Les anomalies de ces régions sont en général plus marquées à gauche qu'à droite(27).

1.2.1.3 Anomalies de la substance blanche

La technique de la DTI, qui permet de tracer les faisceaux de substance blanche, a permis de souligner l'existence d'anomalies de communication entre différentes parties du cerveau (dysconnexion fonctionnelle).

Les anomalies sont retrouvées dans deux sens, celui d'un défaut d'anisotropie (témoignant de lésion des faisceaux), et parfois celui d'un excès d'anisotropie (témoignant d'une anomalie dans le transfert des informations peut être dans le sens d'un excès de connections synaptiques).

Les différentes études retrouvent des anomalies dans les faisceaux du corps calleux(28),du fornix(29),(30) et dans le lobe frontal et temporal.(31),(32),(33),(34),(35),(36),(37),(38),(39),(40).

De plus, il semblerait que ces anomalies de la substance blanche s'accroissent avec l'âge.(41)

1.2.2 Existe-t-il un lien entre les données de l'imagerie cérébrale et les symptômes de la schizophrénie ?

Les études considérées comme pionnières dans ce domaine ont été celles menées par P. Liddle et col dans les années 90(42),(43).

Ces études ont montré que les trois grands syndromes de la schizophrénie (symptômes positifs, symptômes négatifs et désorganisation) pouvaient être rattachés à trois régions cérébrales et cette corrélations entre imagerie et syndrome est également liés à des fonctions cognitives :

- Symptômes négatifs : le cortex préfrontal dorso-latéral
- Symptômes positifs : le lobe temporal médian
- Désorganisation : le cortex cingulaire

Cependant les résultats des ces études ont donné lieu à de nombreuses discussions et recherches complémentaires.

Une métaanalyse récente(44) montre que le cortex cingulaire antérieur est impliqué dans les symptômes positifs, le cortex préfrontaldorsolatéral dans la désorganisation et le cortex préfrontal ventrolatéral dans les symptômes négatifs.

1.2.2.1 Les symptômes positifs

Le délire et les hallucinations qui constituent les principaux symptômes positifs semblent provenir de mécanismes différents. Cependant ils sont souvent associés chez un même malade, ce qui laisse à penser qu'ils pourraient avoir un lien.

a) les hallucinations

Les hallucinations ont d'abord été décrites par Esquirol en 1838 comme « une conviction intime et inébranlable d'une sensation actuellement perçue alors que nul objet extérieur propre à expliciter cette sensation n'est à portée des sens ».

Elles correspondent à une « perception sans objet », ce qui implique que le cerveau est capable de générer des éléments ayant la qualité de perceptions. En d'autres termes les hallucinations sont produites par le cerveau, en l'absence d'une stimulation sensorielle venant de l'environnement.

Il ne faut cependant pas les confondre avec les autres formes de fausses perceptions que sont les hallucinoses (troubles de la perception reconnus comme tels par les patients) et les illusions (falsifications de la perception d'un objet réel).

Les hallucinations les plus étudiées chez les patients schizophrènes sont les hallucinations acoustico-verbales (HAV).

Les principales structures ayant montré une augmentation significative d'activité en imagerie fonctionnelle sont le gyrus frontal inférieur gauche (aire de Broca), le gyrus précentral gauche, l'insula dans sa partie antérieure, les gyri temporaux supérieur et moyen gauche, le gyrus préfrontal inférieur, lobule pariétal inférieur et des régions hippocampiques et parahippocampiques (45).

Il existe principalement trois théories.

1) Certains auteurs ont émis l'hypothèse que les HAV pourraient résulter de **perceptions aberrantes générées dans les régions auditives**. En effet lors d'études en imageries fonctionnelles de patients présentant des HAV, il a été retrouvé une hyperactivation des gyrus temporal supérieur et moyen gauche (régions de l'audition).

2) **Hypothèse d'une non reconnaissance du « discours intérieur »**. Des

études en imagerie fonctionnelle dites « études traits » (car comparant des patients schizophrènes sujet à des HAV avec des patients non sujet aux HAV) ont été faites sur des tâches de discours intérieur (génération de phrases articulées silencieusement) et sur des tâches d'imagerie auditive verbale (IAV) (imagination de phrases prononcées par une autre personne, qui se rapproche le plus de l'expérience d'une HAV).

Il a tout d'abord été montré que :

- chez le sujet sain ou chez le patient schizophrène sans hallucination
 - la tâche de discours intérieur est associée à l'activation du gyrus frontal inférieur gauche (GFIG).
 - la tâche d'IAV, elle, entraîne l'activation à la fois du GFIG et du cortex prémoteur gauche, l'aire motrice supplémentaire et le cortex temporal moyen et supérieur gauche.
- Chez les sujet schizophrènes avec HAV on retrouve les mêmes résultats en ce qui concerne la tâche de discours intérieur, il existe cependant un déficit d'activation de la région temporale moyenne gauche.(46),(47).
- De plus il a été suggéré que les patients présentant des HAV pourraient avoir une activation accrue du cortex cingulaire antérieur . Cette zone serait impliquée dans le processus d'attribution d'un stimulus à une origine interne (48),(49).

Les HAV pourraient donc être considérée comme une « non reconnaissance » de son propre discours intérieur par le patient qui l'attribue à une source externe

3) Enfin, les **dysfonctionnements** possibles dans les substrats neuronaux de la **mémoire épisodique verbale** ont été proposés pour expliquer l'émergence involontaire d'HAV (50),(45), (51).

Les HAV seraient associées non seulement :

- à une activation augmentée du réseau frontotemporal (impliqué dans la génération et la perception du langage) : aire de Broca et aire de Wernicke
- mais aussi à l'augmentation d'activité des aires hippocampiques et para-hippocampiques impliquées dans les phénomènes d'accès et de rappel de mémoire à long termes.

Ces résultats semblent compatibles avec l'hypothèse selon laquelle les hallucinations acoustico-verbales pourraient être des réactivations spontanées de traces mnésiques au niveau du cortex auditif associatif.

b) le délire

Le délire est défini comme un système de croyances solidement enracinées qui ne correspond pas à la réalité.

Contrairement aux HAV, le support biologique du délire est mal compris, d'autant qu'il existe un polymorphisme important de formes cliniques et que la limite entre le normal et le pathologique est parfois difficile à identifier.

Les régions impliquées dans le mécanisme du délire semblent être nombreuses et font intervenir à la fois des zones corticale et limbique (cortex préfrontal et frontal, lobe temporal, cortex pariétal et insula).

Certaines études proposent un modèle mettant en avant des difficultés pour les patients à reconnaître leurs propres pensées (self-monitoring), les attribuant plutôt à des éléments extérieurs (pensées imposées, lecture de la pensée)(52).

Des études ont d'ailleurs montré que l'insula était impliquée dans l'attribution des ses propres pensées à soi-même, et le cortex pariétal inférieur dans l'attribution des ses pensées à quelqu'un d'extérieur (53).

D'autres études proposent plutôt un modèle où le délire s'explique par l'attribution erronée ou « d'une importance aberrante » d'un sens à des stimuli neutres dans un contexte affectif. La dopamine semble y jouer un rôle important ce qui s'accorde bien avec l'existence d'une hyperactivité dopaminergique dans les psychoses ainsi que l'effet des antipsychotiques. L'augmentation du nombre de récepteurs D2 ainsi que des anomalies de libération de dopamine ont été retrouvées dans le striatum(54).

Certaines études ont mis en évidence le cortex cingulaire comme pouvant être impliqué dans l'attribution d'une signification aux stimuli (55), (56) .

De plus il a été montré que la diminution de volume (atrophie) du cortex préfrontal dorso-médian est corrélée à l'intensité des symptômes délirants(57).

Enfin même si aucune structure cérébrale spécifique n'a été retrouvée impliquée dans la survenue du syndrome délirant, de nombreuses études ont mis en évidence que des anomalies de communication entre différentes régions cérébrales sont corrélées à l'intensité du délire. Il s'agit des faisceaux fronto-occipital et temporo-occipital (58), (59).

1.2.2.2 Les symptômes négatifs

Les symptômes négatifs ou déficitaires semblent provenir en grande partie d'anomalies du cortex préfrontal dorso-latéral gauche.

Dès les années 70, des liens entre symptômes négatifs et anomalies du cortex préfrontal dorso-latéral a été retrouvés (60) et ont été constamment confirmés depuis.

De plus le cortex préfrontal dorso-latéral entre dans le cadre de boucles cortico-sous-corticales, en particulier celle passant par le striatum ventral, et il a été montré que

l'hypoactivité du striatum lors d'épreuves cognitives est corrélé avec l'intensité des symptômes négatifs (61).

Enfin d'autres structures semblent dysfonctionnelles (comme cortex fusiforme et le gyrus temporal supérieur) et seraient impliquées simultanément dans le traitement des émotions, de la reconnaissance des visages et dans le déficit de la cognition sociale (symptômes appartenant au spectre négatif de la maladie) (62).a

1.2.2.3 Les troubles cognitifs (63)

a) trouble de la mémoire de travail (MDT)(37)

La mémoire de travail est un système de stockage limité et continuellement remis à jour, permettant le maintien actif et la manipulation d'informations durant la réalisation d'activités cognitives complexes (raisonnement, résolution de problème).

La MDT fait intervenir un réseau cérébral comprenant les aires préfrontales dorsolatérales et les gyri pariétaux supérieurs et inférieurs.

De nombreuses études ont montré un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorsolatéral, sous la forme d'un hyper ou d'un hypofonctionnement de celui-ci chez les sujets schizophrènes par rapport aux sujets sains (64),(65).

D'après le concept de « charge cognitive » (c'est à dire le nombre de d'informations à garder en mémoire), lors de la réalisation d'une tâche complexe chez le sujet sain, le cortex préfrontal est tout d'abord activé puis lorsque les capacités de celui-ci sont saturées, l'activité préfrontale dorsolatérale diminue (courbe en « U inversée ») et la connectivité entre les régions frontale et pariétale est augmentée.

Or chez les patients schizophrènes, les capacités de traitement cognitif seraient inférieures à celles des sujets sains, ce qui entraîne qu'ils atteignent plus rapidement le niveau de charge

cognitive maximum au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (66) et l'augmentation de la connectivité pariétofrontale est moindre.(31)

De plus l'augmentation de la charge cognitive entraîne, chez les patients contrairement aux sujets sains, l'activation des ganglions de la base et du thalamus ; cela permettrait aux patients de compenser en partie le déficit fonctionnel du réseau pariétofrontal (67).

b) Trouble de la mémoire épisodique

La mémoire épisodique permet l'encodage, le stockage et la récupération de souvenirs et des informations relatives à leur contexte spatiotemporel. Les structures cérébrales mises en jeu sont les aires préfrontale, pariétale et l'hippocampe.

En situation d'encodage, on observe une augmentation d'activation du cortex préfrontal gauche chez le sujet sain alors que l'on observe chez les patients schizophrènes, une diminution de l'activité dans le cortex préfrontal inférieur gauche, le gyrus frontal médian et l'hippocampe postérieur droit (12),(68). Ce qui pourrait contribuer aux difficultés des patients à utiliser des stratégies d'encodage.

En situation de récupération, il a été observé une diminution d'activation du cortex préfrontal inférieur gauche, des gyri frontaux moyen et médian gauche, l'hippocampe gauche, le thalamus et le cervelet.

De plus le gyrus parahippocampique droit serait lui plus activé, étayant l'hypothèse selon laquelle les patients schizophrènes ont tendance à plus utiliser le sentiment de familiarité (gyrus parahippocampique) que la remémoration consciente (hippocampe gauche) (13),(69).

c) Les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives correspondent aux compétences permettant l'adaptation du sujet au monde comme la planification, l'organisation temporelle des comportements volontaires en fonction de stratégies élaborées. Elles sous-tendent aussi l'aptitude à changer un plan en fonction de la variation des messages environnementaux (flexibilité mentale). Elles sont extrêmement liées à la mémoire de travail et aux fonctions attentionnelles.

Les troubles des fonctions exécutives témoignent en règle générale d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorsolatéral, mais dans ses relations avec d'autres régions du cortex, que sont le cortex préfrontal ventrolatéral, le cortex cingulaire antérieur, le cortex prémoteur, des régions postérieures du cortex temporal et du cortex pariétal, ainsi que des régions sous-corticales telles que le thalamus et le putamen.

Une méta-analyse de 41 études d'imagerie fonctionnelle (70) montre que le cortex cingulaire antérieur, qui est impliqué dans la résolution des conflits, module l'engagement du cortex préfrontal dorsolatéral dans la résolution de la tâche. Chez les patients schizophrènes, lors de la résolution de tâches exécutives, on observe que ces deux régions ont une diminution d'activité, alors que d'autres régions ont-elles, une activité augmentée (cortex préfrontal ventrolatéral, régions corticales temporales et pariétales, ainsi que l'insula et l'amygdale). De plus cette hyperactivité semble témoigner d'un effort de compensation pour surmonter les déficits du circuit cortex préfrontal dorsolatéral/cortex cingulaire antérieur, avec probablement aussi une implication du thalamus dans les anomalies du circuit.

I.3 Phase prodromique et imagerie.

Depuis quelques années, un certain nombre d'études d'imagerie sont consacrées au stade précoce de la schizophrénie, avant le début clinique patent des troubles. Cette phase, appelée phase prodromique ou prémorbide, fait plus particulièrement l'objet de recherches puisqu'elle nous renseigne sur la physiopathologie de la schizophrénie et surtout parce que l'étude de cette phase peut entraîner la mise en place de mesures thérapeutiques préventives de la maladie.

Cette phase prodromique précède la mise en route du traitement. Certaines études cliniques montrent que plus cette phase est longue, plus la symptomatologie sera à prédominance négative (71).

Les études d'imagerie cérébrale montrent qu'il existe une perte progressive de substance grise dans la schizophrénie, dès la phase prodromique, puis au cours de la phase de transition vers l'état psychotique patent, ainsi qu'au cours des premières années de la maladie.

Les études ont d'abord montré qu'au bout d'un an puis de cinq ans après le début de la maladie, le volume cérébral total et l'ensemble de la substance grise diminuent tandis que les ventricules cérébraux, eux, augmentent de volume.(22),(72),(21).

Une étude longitudinale (73), a examiné les modifications cérébrales focales chez les patients souffrant de schizophrénie. Les changements de densité de matière grise et de substance blanche ont été comparés entre 96 patients atteints de schizophrénie et 113 individus en bonne santé sur un intervalle de cinq ans. Les principales conclusions de cette études montrent qu'il existe une diminution excessive de matière grise dans des zones spécifiques du cerveau (gyrus frontal supérieur, gyrus temporal supérieur, noyau caudé droit et thalamus droit) chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets sains et que les changements de densité au

niveau du gyrus frontal étaient plus prononcés chez les patients avec une plus faible évolution de la maladie (exprimée en nombre d'hospitalisations).

Des études sur les «sujets à haut risque pour la schizophrénie» (présence de certains symptômes pré-psychotiques et d'antécédents familiaux de psychose) ont été réalisées en comparant les différentes imageries cérébrales de ces patients, qu'ils aient développé ou non par la suite une schizophrénie. Ces études ont mis en évidence, chez les sujets développant une schizophrénie, l'existence d'une diminution de substance grise dans des structures comme le cortex cingulaire, orbitofrontal et temporal (74); plus particulièrement dans le gyrus temporal supérieur (75), qui est impliqué dans les hallucinations et les troubles de la pensée. De plus il a été observé que les modifications de l'hippocampe et de l'amygdale, pourraient ne pas être de type dégénératif mais du à une anomalie de forme (76).

Enfin des études d'imagerie cérébrale ont montré qu'il existe une hyperactivité dopaminergique sous-corticale dans la phase prodromique chez les sujets à haut risque (77). Or une des principales caractéristiques biologiques des psychoses est l'augmentation de cette activité dopaminergique.

La question majeure est donc de développer des méthodes (fondées sur les tests cognitifs et l'imagerie) permettant de prévoir quels sujets à risque évolueront vers la psychose.

De plus la présence d'une hyperdopaminergie dès la phase prodromique incite donc à vouloir traiter les patients par des antipsychotique avant même le début des troubles.

Enfin si des phénomènes de dégénérescence structurale et neuronale ont lieu au cours des stades précoces de la maladie, des traitements neuroprotecteurs ou antidégénératifs pourraient être indiqués.

I.4 Imagerie cérébrale et psychopharmacologie

Grâce à l'imagerie cérébrale nous avons pu comprendre comment les antipsychotiques agissent sur le cerveau, et en quoi les antipsychotiques atypiques ont des effets différents de ceux des classiques.

I.4.1 imagerie cérébrale, antipsychotique et systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques.

Depuis les années 50, les études sont convergentes pour montrer une hyperactivité dopaminergique chez les patients schizophrènes et un traitement reposant sur les antipsychotiques qui sont des bloqueurs des récepteurs dopaminergiques.

Les systèmes dopaminergiques s'étudient à la caméra à positrons en utilisant des ligands qui se fixe sur des récepteurs pré ou post-synaptiques. Cette méthode permet à la fois d'étudier la densité des sites de fixation, ainsi que la modification de la synthèse et de la libération de dopamine (en utilisant la compétition entre la dopamine endogène et des ligands exogènes). Ces outils techniques ont permis de comprendre l'action des antipsychotiques sur le cerveau et en quoi les antipsychotiques de deuxième génération sont différents de ceux de première génération.

Tout d'abord il a été démontré une relation directe entre le nombre de récepteurs dopaminergiques occupés par les antipsychotiques dans le striatum et la réponse clinique, ainsi que des effets secondaires extra-pyramidaux.

Ainsi, il a été établi que pour un antipsychotique classique comme l'halopéridone, une occupation d'environ 65 à 75% des récepteurs est nécessaire pour obtenir un effet clinique, et qu'au-delà de 80% les symptômes extra-pyramidaux deviennent importants (78),(79).

Les pourcentages d'occupation pour obtenir un effet clinique sont similaires pour les antipsychotiques atypiques (sauf peut être pour la clozapine où il est plus faible (80)). Mais il a été montré que pour des pourcentages élevés d'occupation de récepteurs avec les antipsychotiques atypiques, l'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux est faible. Cela s'explique par le fait que les atypiques ont une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5HT₂, et que le blocage 5HT₂ dans le striatum active la libération de dopamine de tel sorte que l'« étai » du blocage dopaminergique est allégé par une présence locale plus importante de dopamine, empêchant ainsi l'apparition de symptômes extrapyramidaux sans affecter l'effet clinique.(81)

On peut également signaler l'intérêt des formes retard où le maintien d'un effet thérapeutique est obtenu avec une occupation des récepteurs D₂ en moyenne plus faible que pour la forme orale (pour la risperidone autour de 60% pour 25 mg de forme retard comparé à 70% pour la forme orale).Ce qui expose le patient à moins d'effets indésirables (82),(83).

1.4.2 Imagerie cérébrale : effet des antipsychotiques sur la neuroplasticité ?

L'imagerie cérébrale a également permis d'objectiver des effets sur la neuroplasticité en général et plus particulièrement sur la substance blanche.

Certaines hypothèse expliquant l'origine de la schizophrénie se base sur un trouble de la dysconnection cérébrale c'est à dire sur une anomalie des faisceaux de substance blanche et que ces anomalies ont tendance à s'aggraver au cours de l'évolution de la maladie.

En ce qui concerne la substance grise, il a été montré que les antipsychotiques modifient le volume des trois structures : le striatum, le thalamus et le cortex. Cependant ces résultats sont difficile à interpréter, en particulier au niveau du striatum dont le volume a été retrouvé augmenté par les antipsychotiques typiques et non par les atypiques.(84),(85)

En ce qui concerne la substance blanche, nous avons vu que de nombreuses études en DTI ont montré qu'il existe des anomalies (défaut ou excès d'anisotropie) au niveau des faisceaux. Or des études génétiques chez les patients schizophrènes, ont montré une diminution de l'expression des gènes de la myéline (témoignant d'une pathologie du fonctionnement des oligodendrocytes (cellules synthétisant la myéline)) (86)(87) et il a également été montré que les antipsychotiques ont des effets sur le volume de la substance blanche (88),(89), et sur les gènes exprimés par les oligodendrocytes (90). Ce dernier laisse à penser que les antipsychotiques pourraient avoir un effet thérapeutique sur la structure de la substance blanche ou préventifs sur sa dégradation progressive.

I.5 Imagerie et psychothérapie

Deux études étude réalisées en 2009 (91) et 2010 (92), sur des patients schizophrènes et des sujets sains ont démontré que la Thérapie cognitivocomportementale (TCC) a des effets observables en imagerie cérébrale.

La combinaison des antipsychotiques et de la TCC semble avoir des effets thérapeutiques supérieurs à chacune individuellement (la TCC seule a bien entendu des effets bien inférieurs au traitement médicamenteux seul) et ils ne semblent pas agir sur les même systèmes neuronaux ; Les effets des TCC sont surtout observables sur certaines régions du cerveau impliquées dans le langage (hémisphère gauche).

Ainsi, lorsqu'on fait passer une tâche de mémoire verbale de travail avant et après un TCC à des patients schizophrènes on observe :

- 1) une augmentation de l'activité du gyrus frontal inférieur gauche (aire de Broca : aire du langage et de la mémoire de travail).
- 2) Une diminution de la désactivation du cortex pariétal inférieur quand les patients parlent (comparativement à quand les autres parlent) ; ce qui diminuerait la tendance des patient à attribuer aux autres leurs propres pensées.
- 3) Une diminution de la désactivation du cortex préfrontal avec augmentation de l'activité du thalamus à l'écoute des voix modifiées (test de reconnaissance du langage), ce qui signifierait une meilleure capacité attentionnelle après une TCC.

I.6 Imagerie et cannabis

De nombreuses études ont montré que le cannabis est un facteur de risque important de la schizophrénie (93). Selon certains auteurs, la consommation de cannabis pourrait même doubler le risque de schizophrénie (94).

Deux hypothèses principales expliquent les effets « psychotisants » du cannabis :

- Le cannabis modifierait le fonctionnement des systèmes dopaminergiques dans le sens d'une hyperactivité. En effet le Delta-9-tetrahydrocannabinol (composant du cannabis) administré en aigu augmente la libération de dopamine dans le striatum (95) mais il semblerait toutefois qu'il faille des absorptions importantes et prolongées de cannabis pour favoriser les états psychotiques (96).
- Le cannabis aurait des effets toxiques sur le cerveau : une diminution du volume de substance grise du cortex cingulaire antérieur a été retrouvée chez les patients consommateurs de cannabis (comparativement aux patients non consommateurs) (97). En outre cette perte de substance grise augmenterait avec la durée de la consommation (98). Etant donné les liens connus entre l'importance de la perte de substance grise et la gravité de la schizophrénie, la perte supplémentaire de substance grise liée à la consommation de cannabis pourrait expliquer les effets psychotisants, ou aggravant des psychoses, du cannabis.

En ce qui concerne la toxicité du cannabis sur la substance blanche, la littérature scientifique est très controversée. Certaines études retrouvent, étonnamment, un excès d'anisotropie dans le faisceau unciné, la capsule interne et dans le lobe frontal (99) alors que d'autres au contraire identifient une diminution d'anisotropie dans le corps calleux chez les patients consommateurs (100).

II LES ECHELLES D'EVALUATIONS

II.1 Etat des lieux

Lorsque l'on parle d'échelles d'évaluation en médecine, il convient tout d'abord de répondre à certaines plusieurs questions comme: qu'est ce qu'une échelle ? A quoi sert-elle ? Que mesure-t-elle ? Avec quel sérieux ? Pour quelle utilité, quand de surcroît, le temps manque ?

Ces questions traduisent en réalité l'absence de connaissance de ce type d'instruments ainsi que le manque d'informations sur la manière dont ces outils sont construits.

Une échelle est perçue comme moins fiable qu'une valeur biologique ou une imagerie. Les valeurs qu'elle donne sont perçues comme aléatoires, dépendantes du contexte et du praticien qui y recourt. Elle semble fournir une information de moindre qualité qui ne peut contribuer à la démarche diagnostic ou thérapeutique. Finalement, le résultat obtenu à l'aide d'une échelle, se révèle trop subjectif pour être employé au même titre que l'ensemble des paramètres cliniques, biologique ou radiologique qui constitue l'usage quotidien de la pratique médicale.

Ce scepticisme provient du fait qu'une échelle évalue ce que nous ne sommes pas capable de mesurer directement. Or c'est bien là, l'intérêt des échelles d'évaluation : apporter une information valide sur des caractéristiques que les examens isolés n'ont pas la capacité de mesurer.

En tentant d'expliquer les réticences si souvent rencontrées, nous venons de définir le type de variable évaluée par ces outils : ce sont des variables dites subjectives ou complexes. Ces variables sont par exemples l'intelligence, la dépression, les hallucinations, la douleur...

Or, la psychiatrie est certainement la spécialité médicale devant prendre en compte le plus de

variables subjectives dans la pratique courante. A ce titre elle devrait donc être la spécialité ayant le plus recours aux échelles d'évaluation. Cependant, en réponse à un sondage réalisé auprès des internes de psychiatrie du Nord-Pas-de-Calais, 39% des étudiants disaient ne pas utiliser du tout d'échelles et seuls 33% des internes les utilisent dans leur pratique courante. De plus 89% des étudiants déclarent ne pas être formés à l'utilisation des échelles.

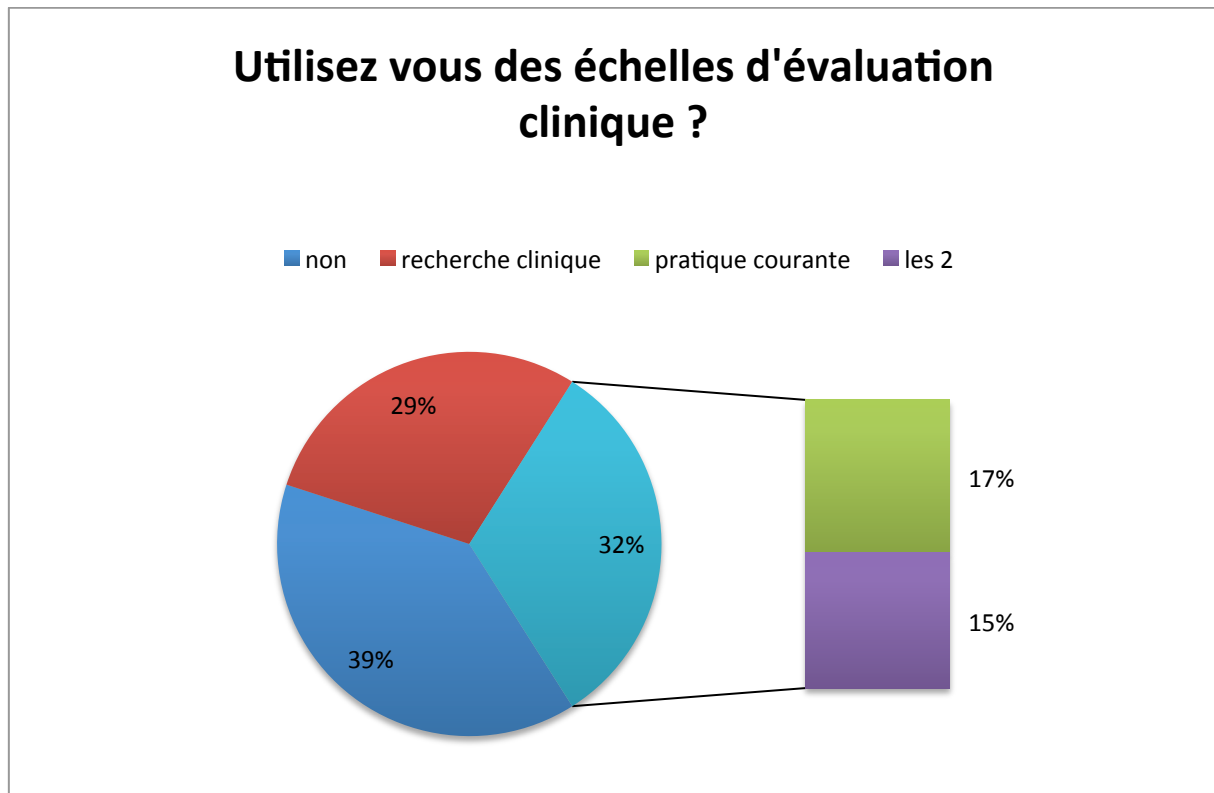


Figure 10

Certaines échelles, le plus souvent anciennes, ont été construites de manière empirique, sans aucune méthode permettant de vérifier la validité de ce qu'elles sont censées mesurer.

Cependant, depuis plusieurs années, une évolution se fait jour: les échelles doivent maintenant disposer d'un ensemble de qualités métrologiques, et posséder les caractéristiques d'un bon instrument de mesure : accessibilité, fidélité, sensibilité et validité.

II.2 Différents types et caractéristique des échelles d'évaluation

II.2.1 caractéristiques des échelles

Les échelles d'évaluation peuvent se classer en deux types selon le nombre de dimensions étudiées

a) échelles unidimensionnelles : ces échelles évaluent une seule variable à l'aide

- soit d'une échelle graphique (échelle visuelle analogique) qui se

compose d'une ligne, sans aucune graduation, dont les deux extrémités représentent les pôles opposés ; la cotation se fait en plaçant un trait qui coupe perpendiculairement la ligne entre les deux pôles extrêmes. L'exemple le plus classique est l'échelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur qui se présente sous la forme d'une réglette comportant un curseur que l'on déplace entre les deux extrémités pour indiquer l'intensité de la douleur. Une extrémité est associée à « la douleur maximale imaginable » et l'autre à « aucune douleur ».

La cotation est mesurée en millimètre à partir de l'extrémité inférieure.

- soit d'une échelle numérique (échelles numériques), assez semblable à la précédente, elles comporte en plus une graduation de 0 à 10 ; elle est moins déstabilisante pour le patient de par la présence de ces repères numériques .

Ces deux échelles sont dites unipolaires lorsque la graduation minimale est située à une extrémité de la ligne et représente l'état normal, et bipolaire lorsque l'état normal est situé entre deux extrémités de la ligne.

-b) échelles multidimensionnelles

Ces outils comportent plusieurs items qui, associés, vont permettre d'évaluer le phénomène que l'on cherche à mesurer. Le plus souvent, il s'agit de questionnaires dont les réponses aux différents items peuvent se faire de différentes façons :

- réponse du type oui/non : réponse dichotomique
- réponse à plusieurs degrés ou réponse ordinale : chaque possibilité

de réponses est le plus souvent ordonnée manière ascendante ; chaque niveau est exclusif des autres et ne doit susciter aucune ambiguïté. Le patron de réponse de chaque item doit alors être explicité, soit sur le questionnaire lui-même, soit sur une notice d'utilisation. Le nombre réponses possibles correspond le plus souvent à un nombre pair de niveau pour obliger la personne à choisir une réponse qui ne correspond pas à une moyenne.

Ce sont les échelles les plus utilisées en psychiatrie.

II.2.2 les différents types d'échelles

Selon que l'évaluateur est la personne évaluée ou un cotateur externe, on décrit deux types d'instrument :

-les échelles d'auto-évaluation :

Elles permettent au patient de s'évaluer lui-même. Leurs avantages découlent de cette caractéristique puisqu'il n'est pas nécessaire de recourir à une autre personne. Ainsi l'évaluation peut se faire de façon reproductible et simple, sans aucun intermédiaire.

Contrairement à ce qu'il pourrait être observé si plusieurs personnes participaient à la même évaluation, il n'y a pas de risque de différence de perception du phénomène mesuré. Les inconvénients viennent de cette même caractéristique. Une bonne connaissance de la langue

dans laquelle l'échelle est écrite est indispensable à une bonne compréhension de l'outil, garante d'une évaluation sans erreur d'interprétation des termes utilisés. La coopération du patient doit donc être totale avec absence de sur ou sous estimation. Les réponses ne doivent pas induire du neutre ou de l'imprécision.

-les échelles d'hétéro-évaluation

Un évaluateur, qui n'est pas le patient (cotateur externe), va renseigner chaque composante de l'échelle. L'avantage principal est que celui-ci va veiller à ce que l'information soit recueillie de manière exhaustive et fiable. En revanche, les inconvénients ne sont pas négligeables et doivent être le plus possible contrôlés. Une formation est nécessaire avant toute évaluation quand à la bonne manière de renseigner l'échelle et la bonne attitude doit de l'évaluateur : en effet, celui-ci ne doit pas influencer les réponses, ni par sa présence modifier le comportement du patient. Les résultats de l'évaluation ne doivent pas être le reflet de la perception que le cotateur a du patient. Il doit rester indépendant et de la qualité des réponses. Si plusieurs évaluateurs sont amenés à recourir à ces échelles, ils doivent agir de la même manière. Idem lorsqu'une évaluation est répétée chez une même personne à différents moments. Ces deux critères font partie du processus de validation d'une échelle.

II.3 Comment construire une échelle

La construction d'une échelle multidimensionnelle prend 8 à 10 ans. Ce travail implique une participation multidisciplinaire : cliniciens, méthodologistes et toutes autres personnes pouvant être impliquées (psychologues, kinésithérapeutes, infirmiers, ...)

Deux étapes sont généralement nécessaires :

-étape qualitative

-étape quantitative

II.3.1 Etape qualitative

Elle consiste à réunir un panel d'experts (comprenant également des patients) et à déterminer l'ensemble des items censés circonscrire le phénomène que l'on cherche à mesurer : il s'agit de prendre en considération l'ensemble de ses différentes dimensions.

Dans l'exemple précédent de la douleur, a fortiori si celle-ci est chronique, on étudierait la dimension physique, psychologique, comportementale et cognitive de cette douleur.

A partir des mots et expressions donnés par chaque participant à l'élaboration de l'échelle, sera constituée une banque d'items, ces derniers seront ensuite rassemblés, triés et regroupés dans les dimensions représentant des composantes du phénomène étudié.

II.3.2 Etape quantitative(101)

L'étape qualitative a permis la création d'une échelle suivant les connaissances de chacun et les informations recueillies principalement par le recherche bibliographique. Cependant cette

construction est arbitraire. En effet, cette échelle est-elle exhaustive ? Comment savoir si ce qui a été construit permet de mesurer ce que nous désirons évaluer ? Et si oui, cette mesure est-elle fiable ?

Pour répondre à ces questions, une première étude portant sur un nombre relativement faible de patients doit être menée afin d'étudier le comportement de l'échelle. Plusieurs évaluations successives de l'échelle seront effectuées pour arriver à la validation de l'instrument.

L'échelle sera donc modifiée petit à petit. La facilité d'utilisation sera également prise en compte.

C'est au cours de cette étape que les qualités métrologiques de l'échelle vont être étudiées.

II.3.2.1 La validité

C'est la qualité de loin la plus importante. Elle se définit comme la qualité d'un instrument à mesurer ce qu'il doit mesurer.

a) Validité d'apparence (face validity)

Insuffisante en elle-même, elle ne correspond qu'à l'impression qu'un utilisateur peut avoir de l'échelle. Son caractère est donc subjectif puisqu'après avoir inspecté l'instrument, l'utilisateur émet un jugement sur sa valeur visible : longueur, libellés des items, modalités de réponses ...

« Ce n'est pas parce qu'un instrument semble valide, qu'il l'est réellement ! » (J. Fermanian).

b) Validité de contenu (content validity)

Elle évalue la pertinence de l'échelle. Les items doivent bien couvrir l'ensemble des champs

du domaine évalué et constituer un ensemble représentatif et cohérent, sans redondance. Il fait donc appel à des jugements d'experts (qui peuvent être des patients). Ceux-ci sont choisis en fonction de leur compétence et de représentativité actuelles dans le domaine évalué.

Comme l'ensemble des items d'un phénomène à évaluer peut être infini, il est indispensable de les regrouper dans des domaines qui correspondent aux différents aspects ou dimensions du phénomène étudié. Si nous prenons l'exemple de la qualité de vie dans la schizophrénie, il faudra que les items prennent compte des domaines intéressant le retentissement social, physique, psychique et fonctionnel de la maladie et de son traitement ;

La représentativité est difficile à obtenir avec certitude et reposera sur l'avis des experts en prenant en compte l'ensemble des items, les domaines les regroupant, l'importance de chaque domaine.

c) Validité du contre critère (criterion validity)

Le phénomène mesuré est évalué à la fois par l'échelle étudiée et par un critère pris comme référence (Gold Standard). Un nombre suffisant de sujets étant évalués de manière indépendante par les deux instruments, on mesure l'intensité du lien statistique entre les deux grâce au coefficient de corrélation s'il s'agit de variables quantitatives et par la spécificité et sensibilité s'il s'agit de variables qualitatives (après avoir défini les seuils par des courbes ROC).

La validité est dite concomitante lorsque les deux mesures se font simultanément.

La validité est dite prédictive lorsque le phénomène est mesuré d'abord par l'échelle puis par le critère de référence après un laps de temps de plusieurs semaines à plusieurs mois.

d) Validité du construit (construct validity)

La conception que nous avons du phénomène nous permet d'élaborer certaines hypothèses,

préalables et prospectives.

Cette validité évalue donc la corrélation entre les différentes hypothèses et les items retenus de l'échelle.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour l'étudier :

- Recherche de la validité convergente et divergente : on cherche si les scores de l'échelle étudiée sont fortement corrélés avec d'autres variables, ainsi que cela devrait être selon les hypothèses envisagées (validité convergente) et on vérifie qu'il n'y a pas de corrélation, ainsi qu'il est prévu par l'hypothèse, entre une échelle étudiée et une autre variable (validité divergente).

Dans l'exemple de la douleur, pour être de qualité l'échelle doit être bien corrélée avec la consommation d'antalgique (validité convergente) mais ne doit pas être corrélée avec une échelle d'intelligence.

Le coefficient de corrélation de Karl Pearson ou non paramétrique de Charles Spearman sont classiquement employés pour évaluer ces deux types de validité.

- Recherche de la validité discriminante : on cherche à savoir si pour deux populations présentant des caractéristiques bien différentes, on obtient des caractéristiques significativement différentes. On constitue deux groupes de sujets a priori nettement différents pour le concept étudié, les moyennes des scores obtenus dans chacun de ces deux groupes à l'échelle étudiée, doivent alors être significativement différentes.

- Analyse factorielle : Elle est employée lorsqu'on n'a pas, « à priori » une idée fiable de la structure de l'échelle notamment de la manière dont se regroupent les items en sous-groupes ou dimensions. Elle permet, notamment après rotation VARIMAX, de délimiter plusieurs sous-groupes d'items ou sous-échelles. Dans chacune d'elle, les items constituants sont bien corrélés entre eux, mais ils sont très peu, ou pas, liés aux items des sous-échelles voisines. Ensuite, avec l'aide d'experts,

chaque sous-échelle est interprétée en termes de dimension clinique : anxiété, dépression, etc. ... en fonction des items la composant. La validité du construit est confortée si les dimensions « observées » sont superposables aux dimensions « postulées à priori » lors de la construction de l'instrument.

II.3.2.2 la fidélité (reliability)

La fidélité d'une échelle décrit la stabilité des scores obtenus par un individu lorsque celui-ci est évalué en deux occasions différentes. C'est la caractéristique métrologique qui permet de répondre à la question : l'échelle est-elle précise ? Il existe plusieurs fidélités en fonction du type d'échelle.

- Fidélité intra-juge : un seul juge cote deux fois (ou plus) chaque patient à quelques jours de distance ; l'état du sujet restant inchangé durant ce laps de temps.
- Fidélité inter-juge : chaque patient est coté au même moment par deux (ou plus) juges différents, de manière indépendante.
- Fidélité test-retest : C'est ici une situation semblable à la fidélité intra-juge, mais cette fois le patient s'auto-évalue, il est donc son propre juge (exemple d'une échelle de douleur).

On utilise le coefficient kappa de Cohen (k)(102), pour étudier la concordance des variables qualitatives et le coefficient de corrélation interclasse (ICC)(103) pour les variables quantitatives. Ces deux valeurs se calculent au moyen de logiciels informatiques.

La fidélité est d'autant plus grande qu'elle est proche de 1. Par convention, on dit qu'elle est :

- très bonne si k ou $ICC \geq 0,91$;
- bonne si $0,90 \leq k$ ou $ICC \leq 0,71$;
- modérée si $0,70 \leq k$ ou $ICC \leq 0,51$;
- médiocre si $0,50 \leq k$ ou $ICC \leq 0,31$;

- très mauvaise ou nulle si k ou $ICC \leq 0,30$.

II.3.2.3 cohérence interne

Elle se mesure globalement par le niveau moyen des corrélations entre items grâce au coefficient α de Cronbach(104). Plus les items sont liés entre eux, plus le coefficient est élevé.

$$\alpha = (n/n-1) (1 - (\sum \text{Var items} / \text{Var } \sum \text{ items}))$$

n = nombre d'items de l'échelle

$\sum \text{Var items}$ = somme de la variance des items

$\text{var } \sum \text{ items}$ = variance de la somme des items

Ce coefficient varie de 0 à 1. Les valeurs traduisant une bonne cohérence interne se situent > à 0,70 ou 0,80 sans jamais être trop proche de 1 qui traduirait une redondance de certains items.

II.3.2.4 sensibilité au changement

Un instrument est dit sensible au changement s'il est capable de mesurer avec précision les variations en plus ou en moins du phénomène mesuré.

Il s'agit de vérifier la capacité d'une échelle à détecter des changements petits mais cliniquement importants.

Quand un outil de mesure est sensible au changement, le score s'améliore avec l'amélioration de l'état du patient, le score s'aggrave avec la détérioration de l'état du patient et le score ne varie pas si l'état du patient reste stable.

Les instruments les plus couramment utilisés pour mesurer les changements (résultant, le plus souvent d'une action thérapeutique) sont

- La taille de l'effet (effect size) (ES)(105) :

$$ES = (\text{moyenne des } d) / (\text{écart type des } n)$$

n^0 = score avant traitement ; m^0 = score après traitement ; $d^0 = n^0 - m^0$

- La réponse moyenne standardisée (standardized response mean) (SRM)(105)

SRM= (moyenne de d)/ (écart type des d)

ES et SRM augmentent avec la sensibilité du changement et peuvent dépasser 1.

ES et SRM augmentent avec la sensibilité du changement et peuvent dépasser 1. La réponse au changement est dite, à titre indicatif :

- faible si ES (ou SRM) est inférieur à 0,50 ;
- modérée si ES (ou SRM) est compris entre 0,51 et 0,80 ;
- bonne si ES (ou SRM) est supérieur à 0,80.

II.4 Les différentes échelles utilisées dans la schizophrénie

II.4.1 Echelles globales

II.4.1.1 Échelle abrégée d'évaluation psychiatrique (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS))(106)

La BPRS a été créée par J.E Overall et D.R Gorham en 1962. C'est une échelle de psychopathologie générale comportant 18 items. La version originale comportait 16 items (Overall et Gorham, 1962); en 1966, 2 items ont été ajoutés. Cette échelle est destinée à mesurer la sévérité de l'atteinte symptomatique dans les psychoses. Elle peut également être utilisée pour apprécier des niveaux d'anxiété ou de dépression et pour distinguer les atteintes psychiatriques sévères des atteintes plus légères, mais ces utilisations ne correspondent pas aux buts premiers de l'instrument.

Chaque item de la BPRS décrit un symptôme ou un comportement rencontré couramment en clinique : préoccupations somatiques, anxiété, sentiment de culpabilité, méfiance, etc. Pour chacun de ces items, l'intensité des items est cotée de 1 (absence) à 7 (fréquence maximale). La durée de passation est d'environ 20 à 30 minutes.

Une étude retrouve une bonne fidélité inter-juge avec un coefficient kappa de Cohen allant de 0,56 à 0,87.

II.4.1.2 Échelle d'appréciation des symptômes négatifs (The Scale of the Assessment of Negative Symptoms (SANS))

La SANS a été créée en 1984 par N.C Andreasen. Elle permet d'apprécier les symptômes déficitaires dans le cadre d'un trouble schizophrénique ou chez des patients présentant un trouble psychiatrique grave. L'échelle est constituée de 25 items regroupés selon 5

composantes et cotés de 0-5. Plus spécifiquement, l'instrument permet de documenter les symptômes suivants : émoussement affectif, alogie, avolition-apathie, anhédonie-retrait social et troubles de l'attention. La passation conjointe de l'échelle de symptômes positifs SAPS est recommandée. La durée de passation est d'environ 30 min.

Des études ont montré que la SANS possède une bonne cohérence interne (107) avec un coefficient de Chronbach égale à 0,849.(108)

En ce qui concerne la validité du construit, des analyses factorielles (intégrant la SANS et la SAPS) retrouvent des solutions soit à trois facteurs (positif , négatif et désorganisation) expliquant plus de 70% de la variance (107).

II.4.1.3 Échelle d'appréciation des symptômes positifs (The Scale of the Assessment of Positive Symptoms (SAPS))

Créée également par N.C Andreasen en 1984, la SAPS permet d'apprécier les symptômes positifs dans le cadre d'un trouble schizophrénique ou dans celui d'un autre trouble psychotique majeur. L'échelle est constituée de 34 items répartis en 4 composantes et cotés de 0-5. Plus spécifiquement, l'instrument permet de documenter les hallucinations, les idées délirantes, les bizarreries du comportement et les troubles de la pensée. La passation conjointe de l'échelle de symptômes négatifs SANS est recommandée. La durée de passation est d'environ 30 minutes.

Contrairement à la SANS, la cohérence interne de la SAPS n'est pas très bonne avec un coefficient de Chronbach égal à 0,397 (108) et seul les items « hallucinations » et « idées délirantes » ont une corrélation positives supérieure à 0,5.

II.4.1.4 Échelle des symptômes positifs et négatifs (Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (109)

La PANSS a été créée par Kay, Fiszbein et Opler en 1987. C'est une échelle de 30 items, cotés de 1 (absent) à 7 (extrême), qui évalue les symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques et particulièrement la schizophrénie. Elle permet de calculer les scores de trois dimensions :

- symptômes positifs (7 items),
- symptômes négatifs (7 items)
- psychopathologie générale (16 items).

Outre cette cotation dimensionnelle, il est possible également d'évaluer le patient selon une typologie catégorielle (diagnostics de sous-types) qui permet ainsi de distinguer les formes positives, négatives et mixtes de la schizophrénie : en fonction du score composite (score positif-score négatif). Son utilisation est particulièrement indiquée pour déterminer un profil psychopathologique, rechercher les éléments pronostiques d'une évolution et évaluer l'efficacité de diverses stratégies thérapeutiques. La durée de passation est d'environ 45 à 60 min à l'aide d'un guide d'entretien semi-structuré ainsi que sur des données de l'équipe soignante et de l'entourage concernant le comportement du patient au cours de la dernière semaine.

Elle a été construite à partir de deux échelles d'évaluations la BPRS (décrite plus haut) et la Psychopathology Rating Schedule (110) et se réfère au concept de la distinction entre les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie de N.Andreasen (111).

Une version française a été réalisée par JP Lépine en 1988 (112). L'entretien structuré permettant la cotation de cette échelle à lui été traduit en français par JP Lindenmayer en 1991.

L'échelle a fait l'objet de nombreuses études sur sa validation.

La PANSS procède une bonne validité contre critère puisqu'il a été démontré que les échelles SANS, SAPS et Clinical Global Impression (CGI) sont fortement corrélées avec respectivement les scores négatifs ($r=0,77$, $P<0,0001$), positifs ($0,77$, $P=0,0001$) et le score de psychopathologie générale ($r=0,52$; $P<0,001$) (113).

De plus la fidélité inter-juge de l'échelle est bonne avec des coefficients kappa allant de selon les items de 0,83 à 0,87, ainsi que la sensibilité au changement avec des coefficients de corrélation de la fidélité test-retest allant de 0,77 à 0,89 (114).

La cohérence interne, quant à elle, est également bonne puisque le coefficient de Chronbach varie entre 0,73 et 0,83(114).

En ce qui concerne la validité du construit, les résultats des études factorielles diffèrent.

En effet selon *Kay et al*, l'analyse princeps, en composantes principales, a permis de distinguer quatre facteurs : positif, négatif, dépression et excitation.

Cependant plusieurs études françaises s'accordent à favoriser une solution factorielle à cinq facteurs : négatif, hostilité-excitation, positif, désorganisation et anxiété-dépression (115), (107).

Ces études montrent cependant que la sous-échelle négative serait relativement homogène contrairement à la sous échelle positive.

Les applications de la PANSS sont assez variées. En effet, cette dernière peut être utilisée dans :

- une approche catégorielle diagnostic de sous-types où la valeur du score composite permet de classer les patients en forme positive (score $>+3$), négative (score < -8) et mixte ($-8 < \text{score} > +3$).
- Une approche dimensionnelle avec l'évaluation des principales dimensions psychopathologiques des patients schizophrènes (dimension positive, négative, de désorganisation, thymique, etc.).

- les essais thérapeutiques où elle peut servir de critère d'inclusion avec les critères diagnostic. Dans ce cas l'évolution du score peut permettre par exemple de juger de l'efficacité d'un traitement.

II.4.1.5 Evaluation du fonctionnement global (EGF/GAF)

Echelle créée par *Goldman and al* en et traduite en français par J.D Guelfi et P. Boyer.

C'est une échelle de mesure permettant d'évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel global sur un continuum hypothétique allant de 1, valeur représentant l'individu le plus malade, à 90, valeur représentant un individu quasiment indemne de symptômes et fonctionnant d'une façon satisfaisante dans son milieu social ou sa famille.

L'échelle est divisée en 9 intervalles : 1-10; 11-20; 21-30; etc. comportant une description des symptômes possiblement présentés par le sujet, de son comportement et de son niveau de fonctionnement. L'échelle originale (Global Assessment Scale : GAF) comportait un intervalle supérieur de 91-100 qui a été supprimé car il n'était destiné à coter que des sujets ayant un fonctionnement particulièrement performant dans tous les domaines de vie. L'échelle est basé sur la classification du DSM-III-R (l'axe V) et est particulièrement utile pour suivre les progrès cliniques de patients au moyen d'un score unique.

La fidélité interjuge de cette échelle ressort modérée à bonne selon les études. En effet, on retrouve un coefficient de corrélation interclasse variant de 0,61 à 0,91 (116).

La validité contre critère est moyenne puisque le coefficient de corrélation relatif à la validité concomitante varie entre 0,19 et 0,58 (EGF comparé à the Mental Status Examination Record et the Family Evaluation Form) (116).

Enfin l'EGF a une bonne sensibilité au changement puisque la taille de l'effet varie entre 0,75 et 0,83(116).

Malheureusement, on ne retrouve pas dans la littérature d'étude sur la validité du construit pour cette échelle.

II.4.1.6 Global Outcome Assessment of Life in Schizophrenia (GOALS) (117) :

Cette échelle a été créée par N.H Nasrallah en 2005 pour évaluer l'efficacité du traitement chez des patients schizophrènes.

Elle a été construite à la suite d'une conférence de consensus portant sur le ou les définitions de l'efficacité clinique.

L'échelle GOALS se décompose en quatre critères :

- les symptômes de la maladie (symptoms of disease)
- le poids du traitement (treatment burden)
- le poids de la maladie (disease burden)
- la santé et le bien-être (Health and wellness)

Chaque critère est noté sur une échelle de 1(= très amélioré) à 7(= bien pire). Des tests de validation sont en cours.

II.4.1.7 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I)

Le MINI a été créé par par D.V Sheehan et Y Lecrubier en 1997. Il s'agit d'une échelle diagnostic sous forme d'un questionnaire-interview. Son objectif est de permettre d'identifier certains troubles selon les critères du DSM-III-R (à la création) puis selon ceux de la DSM IV et enfin selon les critères de la CIM 10 (118).

Les troubles diagnostiqués sont :

- l'épisode de dépression majeure

- les épisodes maniaques
- le trouble panique
- l'agoraphobie
- la phobie simple et la phobie sociale
- l'anxiété généralisée
- les désordres obsessionnels compulsifs
- les troubles psychotiques
- le risque suicidaire
- l'abus d'alcool et l'alcool-dépendance ainsi que l'abus et la dépendance de drogues
- l'anorexie, la boulimie
- ESPT (Etat de Stress Post Traumatique).

Le MINI a été créé dans le but de remplacer d'autres outils diagnostics tels que le CIDI (Composite International Diagnostic Interview) ou le SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R) plus longs à utiliser.

Cet outil a été conçu initialement pour être utilisé comme entretien structuré administré par un clinicien mais il est parfois utilisé comme questionnaire auto-administré.

Le MINI permet de déterminer une prévalence actuelle ou ponctuelle (basée sur les quinze derniers jours) des différents troubles.

L'intégralité du MINI contient 120 questions. Le MINI, comme le CIDI, est un instrument modulaire, c'est-à-dire que chaque module peut être administré séparément.

Pour chaque trouble, on compte 2 à 4 questions filtres permettant le dépistage des symptômes et des questions complémentaires sont posées si les réponses à ces quelques questions s'avèrent positives, permettant ainsi de valider ou d'invalider le diagnostic concerné.

Les réponses sont dichotomiques (oui/non) et la passation se fait face à face en 20 à 40 minutes.

Le MINI est utilisé sur la population générale ou sur la patientèle de médecins.

Une étude de validation a été réalisée auprès de 330 patients américains (119) et 40 patients français (120) afin de comparer le MINI avec le SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R). Les résultats des 40 patients français ont également été comparés au CIDI (Composite International Diagnostic Interview). Selon les troubles étudiés, la validité contre-critère retrouvait une sensibilité du MINI variant entre 45 et 96 %, une spécificité variant entre 86 et 100%. L'analyse de la fidélité inter-juge retrouve un coefficient de concordance (Kappa) situé entre 0,43 et 0,90.

Les qualités métrologiques du MINI étaient particulièrement bonnes pour le diagnostic de la dépression, des troubles maniaques, des désordres paniques, de l'agoraphobie, des désordres psychotiques, de l'anorexie et de l'ESPT. Ces indicateurs étaient encore plus satisfaisants lorsque le MINI était comparé au CIDI.

Enfin le MINI présente de meilleures qualités psychométriques lorsqu'il est administré par un clinicien qu'en auto-questionnaire.

Malgré de bonnes qualités métrologiques et une facilité d'utilisation, le MINI a pu être critiqué comme étant un instrument n'étant pas assez spécifique pour établir des diagnostics. En particulier, il ne permet pas de diagnostiquer les antécédents de troubles. Contrairement à d'autres outils abrégés, les réponses aux items sont dichotomiques et ne permettent donc pas d'évaluer à la fois la sévérité des symptômes ni leur retentissement fonctionnel.

Cependant il constitue un bon outil pour le dépistage, bien adapté à une utilisation en médecine générale ; toutefois il apparaît peu adapté à une passation en auto-questionnaire. Son principal avantage réside dans le fait qu'il est pratique et que la durée de passation est plus courte que celle correspondant aux CIDI ou DIS par exemple.

II.4.2 échelles spécifiques utilisées dans le projet Psymac

II.4.2.1 *Launay-Slade Hallucinations Scale (LSHS)*

Cette échelle a été créée par Launey et Slade en 1981. L'échelle originale a été conçue pour évaluer les expériences hallucinatoires dans la population carcérale. Elle se composait de 12 items que les sujets devaient coter par vrai ou faux.

En 1995 une deuxième version est mise en place comportant toujours 12 items mais cotés de 0 à 5.

La version actuelle est composée de 16 (ou 17) items cotés de 0 (« ceci ne s'applique pas à moi ») à 4 (« ceci s'applique certainement à moi »).

Cette échelle est basée sur la notion que les expériences hallucinatoires sont incluses dans un continuum avec le fonctionnement normal.

Les études de validité des anciennes versions de cette échelle retrouvaient en analyse factorielle une structure à 3 (121) ou 4 facteurs (122).

Une étude (123) sur la structure actuelle retrouve une très bonne cohérence interne avec un coefficient de Chronbach égal à 0,78 .

En ce qui concerne la validité du construit, l'étude en analyse factorielle retrouve une structure à 4 facteurs (expérience hallucinatoire liée au sommeil, rêveries, pensées intrusives et hallucination acoustico-verbales) expliquant 56% de la variance totale.

II.4.2.3 *Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)*

Cette échelle a été élaborée par l'organisation mondiale de la santé (OMS)

et a pour but de dépister les personnes ayant des troubles liés à la consommation d'alcool. Cet

outil porte sur la consommation d'alcool ainsi que les symptômes et les anomalies biologiques liés à celle-ci.

Le champ de ce test est composé de 10 items cotés de 0 à 4, permettant de distinguer les signes d'alcoolodépendance et troubles noirs, des réactions négatives à l'alcool et des problèmes dus à l'alcool. En effet des scores élevés aux trois premiers items en l'absence d'élévation aux scores suivants, indique une consommation excessive d'alcool ; des score élevés aux items 4 et 6 plaident en faveur de la présence ou de l'installation d'une dépendance et, enfin, des scores élevés aux derniers items indiquent une consommation pathologique.

Cette échelle peut être réalisée sous la forme d'un hétéro-questionnaire (par un médecin ou un infirmier) ou d'un auto-questionnaire. La durée de passation est d'environ 5 minutes. Un score supérieur ou égal à 8 chez l'homme (7 pour la femme) indique un mésusage de l'alcool et un score supérieur à 12 chez l'homme (11 chez la femme) penche en faveur d'une dépendance à l'alcool d'après la société française d'alcoologie.(124)

Quand l'AUDIT est utilisé dans les services de soins pour dépister les patients présentant une consommation à risque ou excessive d'alcool, alors ce test présente une sensibilité qui varie entre 51 et 59% et une spécificité entre 91 et 96% selon les études. En outre il présente encore une meilleure sensibilité (95 à 97%) quand il s'agit de diagnostiquer un abus d'alcool(125),(126)(127).

L'AUDIT est également utilisé dans certaines études pour identifier la présence d'une dépendance à l'alcool. La validation de l'outil dans le cas d'un dépistage de l'alcoolodépendance a été menée en considérant la présence d'un problème avec l'alcool soit au cours de l'année précédant la passation du test, soit au cours de la vie entière. En fonction du cut-off fixé, les performances du test ne sont pas identiques :

- cut-off à 8 : la sensibilité du test varie entre 46 et 65 % et la spécificité est de 90 %.
- cut-off à 11 : la sensibilité varie entre 30 et 40 % et la spécificité entre 96 et 97 %.

Par ailleurs l'AUDIT est plus performant lorsqu'il est utilisé sur une période récente (12 derniers mois) plutôt que sur la vie entière(124).

Malgré de très bonnes caractéristiques métrologiques, si l'on recourt à l'AUDIT, il convient de distinguer le problème à analyser afin d'utiliser le test le plus adéquat. L'AUDIT présente de bons résultats pour dépister la consommation à risque ou la consommation excessive en particulier lorsqu'il se réfère à la consommation au cours de l'année.

II.4.2.4 Cannabis Abuse Screening Test (CAST)(128)

Le questionnaire CAST est une échelle d'autoévaluation qui permet le repérage des mésusages du cannabis.

Il a été développé en 2002 par le pôle enquête en population générale de l'Observatoire Français des drogues et Toxicomanies (OFDT). Conçu à partir des principaux critères de détermination de l'abus et de l'usage nocif issus des diagnostics du DSM-IV et de la CIM 10, il a pour objectif de fournir une description et une estimation des usages problématiques dans les enquêtes épidémiologiques en population générale.

Le CAST est une échelle à 6 items dichotomiques (oui/non) dont chacun décrit des comportements d'usage ou des problèmes rencontrés dans le cadre d'une consommation de cannabis. Deux réponses positives signent la présence d'un abus ou d'une dépendance au cannabis.

A noter qu'une deuxième version avec des items coté de 0 à 4 n'a pas montré des qualités métrologiques supérieures ; mais dans laquelle le seuil recommandé pour établir un usage nocif n'a pu être défini de façon claire.

L'étude de la validité du construit montre en analyse factorielle une structure à une dimension avec une très bonne cohérence interne (coefficient de Chronbach= 0,748).

La fidélité intra-juge est très bonne avec un coefficient de corrélation interclasse égal à 0,994.

III. PROJET PSYMAC

III.1 La Fédération régionale de recherche en santé mentale (F2RSM)

III.1.1 Historique

En 2008, l'ensemble des établissements du Nord – Pas-de-Calais ayant une activité en psychiatrie (c'est-à-dire les établissements publics de santé mentale (EPSM), centres hospitaliers généraux, cliniques privées et établissements de santé privés d'intérêt collectif (Espic)) se sont fédérés afin de promouvoir la recherche en santé mentale, et ont ainsi créé la Fédération régionale de recherche en santé mentale (F2RSM).

Formée en groupement d'intérêt public, la F2RSM concrétise les nombreux liens qui se sont tissés dans la région Nord - Pas-de-Calais depuis 1998, date du premier volet psychiatrie du schéma régional d'organisation des soins (SROS).

La F2RSM vise l'amélioration de la qualité de l'offre de soins en santé mentale grâce à la promotion et à la valorisation de la recherche. Elle s'adresse à l'ensemble des personnels des établissements adhérents et aux représentants de patients qui souhaitent concrétiser une idée de recherche en protocole, ou qui veulent participer aux travaux menés.

Le conseil d'administration établit ses grandes orientations et accorde les financements. Le conseil scientifique, qui se réunit une fois par mois, émet un avis scientifique sur les projets de recherche qui lui sont soumis. Le directeur et l'équipe coordonnent et mettent en place ces différentes missions.

III.1.2 Les quatre missions de la F2RSM :

a) L'observatoire régional de la santé mentale :

La fédération exploite les bases de données nationales et régionales disponibles. Elle diligente des enquêtes lorsque des données importantes sont manquantes à l'échelle de la région.

L'observatoire assure donc la collecte, le traitement et l'analyse des données disponibles pour permettre d'améliorer la connaissance de la santé mentale, à travers une sélection d'indicateurs portant sur les déterminants de santé, l'offre et le recours aux soins, ainsi que sur la morbi-mortalité psychiatrique.

Cette connaissance repose en partie sur l'exploitation de grandes bases de données (prises en charge, hospitalisations, recours aux médicaments psychotropes, décès, appels au SAMU pour tentative de suicide ...) et des résultats régionaux des enquêtes en population générale (Santé mentale en population générale, Baromètre santé ...)

Depuis sa création, la F2RSM a notamment travaillé sur :

- Le suicide et la tentative de suicide

- La mortalité des personnes présentant des troubles psychiques : après une étude pilote avec l'EPSM Lille Métropole en 2011, une étude régionale se déroule en 2013.

- Les délivrances de médicaments psychotropes, en population générale, mais aussi en particulier chez les femmes enceintes, à l'âge de la retraite, lors de premiers épisodes psychotiques.

b) L'aide méthodologique

Elle permet à toute personne ayant une idée de recherche clinique de dépasser les différentes étapes du projet (protocole, investigation, publication) grâce à la consultation d'aide méthodologique avec des biostatisticiens, dans le cadre de conventions avec le CHRU de Lille et l'EPSM Lille Métropole.

c) Le partage des pratiques

Région très étendue et couvrant 4 millions d'habitants, l'isolement des pratiques en santé mentale est une réalité du Nord-Pas-De-Calais. La F2RSM met donc en place des moyens (Audit croisé inter hospitalier et espace de réflexion éthique) pour que les professionnels puissent se rencontrer et partager leurs pratiques quotidiennes dans le but de les améliorer.

- **L'audit croisé inter hospitalier : audit qualité**

Il est organisé chaque année par la fédération : des auditeurs désignés par un établissement adhérent observent les pratiques (audit) d'un autre établissement adhérent.

La commission « Partage des pratiques » émet un certain nombre de recommandations issues des observations recueillies au cours des échanges, qui peuvent ensuite constituer une base à la mise en place d'EPP.

Cet audit n'est en aucun cas une certification, ni un jugement.

Par exemple en 2008, le thème de l'audit est celui des pratiques d'isolement thérapeutique ayant abouti à plusieurs recommandations (site F2RSM audit croisé) et en 2010, la F2RSM a pu mesurer l'impact de ses recommandations sur les pratiques.

- **L'espace de réflexion éthique en santé mentale**

Il s'agit d'un lieu d'échanges et de réflexion, au cours de soirées organisées par la F2RSM, concernant certains aspects de la pratique du soin, mettant en jeu des valeurs fondamentales comme la liberté, la dignité, le droit aux soins. Ces rencontres régionales multidisciplinaires (professionnels de la santé mentale, représentants des patients, universitaires, juristes, représentants des religions, etc.) sont enrichies par l'intervention de philosophes et de sociologues, afin de mieux saisir les enjeux et la portée d'une éthique appliquée à la santé mentale. De telles rencontres permettent donc de sensibiliser les acteurs en santé mentale aux questions éthiques, de fédérer une réflexion, d'aider et de soutenir les comités éthiques de la région.

d)La valorisation de la région

La F2RSM propose des communications orales et affichées aux congrès régionaux et nationaux. Elle informe ses adhérents des différents appels à communication.

De plus, chaque saison, est organisée une demi-journée qui se déroule dans un des établissements adhérents de la F2RSM. Elles sont l'occasion de faire connaître aux acteurs de la santé mentale les établissements de la région, leur actualité, ainsi que leurs thèmes de recherche.

Chaque année, une journée scientifique de la F2RSM propose à l'ensemble des acteurs de la région de se rencontrer, d'échanger autour d'un thème.

III.2 Description du projet PSYMAC

La Fédération régionale de recherche en santé mentale, en collaboration avec les neuroradiologues de la région coordonnés par le Pr Jean-Pierre Pruvo (PU-PH en neuroradiologie au CHRU Lille), se propose de porter un projet pilote visant à encadrer, promouvoir et valider les indications de l'IRM cérébrale en psychiatrie. Grâce à l'utilisation des infrastructures déjà existantes au sein des différents centres en termes d'acquisition (IRM) et de transfert de données (réseau CATI), ce partenariat permettra d'apporter un soutien à l'interprétation des images et à la constitution d'une base de données régionale. Un des objectifs est que, quelque soit son lieu d'habitation, tout patient pourra désormais accéder à une exploration homogène et de qualité.

III.2.1 Place de l'imagerie cérébrale en psychiatrie

L'exploration du cerveau a toujours fait partie des évaluations en psychiatrie au travers de :

- l'examen neurologique
- bilans biologiques spécifiques (sérologies syphilis, HIV, bilan métabolique, recherche de dysthyroïdie),
- L'électroencéphalogramme
- des ponctions lombaires
- l'encéphalographie gazeuse.

Certaines de ces méthodes ont été abandonnées en raison des limites de leur sensibilité ou de leur spécificité et pour certaines, de leur caractère intrusif et traumatique.

Grâce à l'IRM l'exploration du cerveau est devenue accessible, non invasive et réalisable en toute innocuité.

L'IRM se positionne en première ligne pour répondre aux besoins des pratiques actuelles en psychiatrie. C'est-à-dire :

- écarter un diagnostic différentiel (1 à 2% des patients admis en psychiatrie souffrent d'un trouble associé à une atteinte organique)
- identifier une pathologie associée ou son retentissement cérébral qui nécessiterait d'être pris en compte dans l'élaboration du projet thérapeutique (séquelle de traumatisme crânien ou de pathologie neurologique connue)
- identifier des complications du trouble psychiatrique (retentissement cérébral des addictions, des troubles cognitifs)

De surcroît, le diagnostic de schizophrénie via le DSM IV et la CIM 10 sont formels : pour ces deux écoles psychiatriques, un diagnostic de schizophrénie ne peut être fait qu'à l'issue de deux diagnostics différentiels complémentaires.

- L'un médical : « on ne peut pas poser de diagnostic de schizophrénie lorsqu'il existe une atteinte cérébrale manifeste ou une intoxication par une drogue ou un sevrage à une drogue » (F20 CIM 10) ; « la perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (drogue, médicament) ou à une affection médicale générale" » (DSM IV, critère E).
- L'autre psychiatrique : «exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur" et clarification des "relations du tableau avec un trouble envahissant du développement" (DSM IV, critères D et F, ibid.).

Dans son guide de bonnes pratiques dans le cadre de la schizophrénie, établi en 2007, par la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande qu'au cours du bilan initiale de la maladie « d'autres examens biologiques (dosage de prolactine, recherche de toxiques), d'imagerie

(TDM, IRM), de neurophysiologie (EEG) ainsi que des bilans psychométrique ou cognitif peuvent être envisagés à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique» (129).

De plus en 2005, dans le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale (réalisé par la Société Française de Radiologie (SFR) et la Société Française de Biophysique et de Médecine Nucléaire (SFBMN)), il est recommandé qu'en cas de troubles psychiatriques patents: « devant un tableau atypique et après un avis spécialisé, une IRM peut être réalisée afin d'éliminer une cause organique » (130).

Enfin, nous l'avons vu, l'introduction de l'IRM dans la recherche a donné une impulsion considérable à la psychiatrie offrant de nouveaux modèles de compréhension des maladies mentales ainsi que des innovations thérapeutiques (techniques de neuromodulation). Une généralisation de l'IRM permettrait d'espérer d'autres développements dans le diagnostic et dans les soins personnalisés.

A ce jour, l'imagerie cérébrale fait pourtant encore trop rarement partie de l'évaluation des patients débutant une schizophrénie.

III.2.2 Objectif du projet

Le projet Psymac tend à rapprocher la psychiatrie de la neuroradiologie dans le Nord - Pas-de-Calais.

Un des objectifs affichés est que, quel que soit son lieu d'habitation, tout patient puisse désormais accéder à une exploration homogène et de qualité.

Dans ce sens, depuis novembre 2011, les échanges se sont développés et ont permis la création de binômes dans différents centres de la région.

ETABLISSEMENTS	PSYCHIATRES	NEURORADIOLOGUES
CH Cambrai	Philippe Vermelen	Philippe Lavau
CH de Roubaix, EPSM Agglomération Lilloise	Laurent Urso, Jean-Yves Alexandre	Anne Liesse-Lévy, Emmanuel Michelin, François Tempremant
CH Douai	Iulia Nedelcu	Arnaud Beauguilte, Gérard Lambin, Camille Héniéchart
CHRU Lille	Pierre Thomas, Renaud Jardri, Ali Amad	Jean-Pierre Pruvo, Christine Delmaire, Xavier Leclerc
CH Valenciennes	Jean-Jacques Révillon, Philippe Granato	Pierre Dobbelaere, Jean-Pierre Urbain, Maxime Lalisse
EPSM Lille Métropole	Nicolas Lalaux, Catherine Thévenon	Jean-Marie Behra
EPSM des Flandres	Emmanuel Ades	Laura Petrovai, Eric Berlemont
CH Boulogne-sur-Mer	Daniel Hanique	Thierry Stekelorum
CH Lens	Véronique Vosgien	Denis Berteloot



Ce travail en binôme a ainsi permis la création d'un protocole standardisé incluant un recueil de données cliniques et une IRM morphologique (+/- IRM fonctionnelle en fonction des centres).

L'archivage et le flux de données seront gérés grâce au réseau CATI (Centre d'Acquisition et de Traitement des Images), avec un financement national dans le cadre du plan Alzheimer (131), et du réseau CURE (Centre Universitaire de Recherche et d'Exploration situé à l'hôpital Fontan au CHRU de Lille).

L'ensemble des travaux sera coordonné par la F2RSM.

Ce projet a pour but de :

- mieux diagnostiquer la schizophrénie grâce au développement d'une compétence « psycho radiologique »

- Mieux traiter et suivre les patients grâce à l'élaboration d'un protocole régional commun.
- Avancer dans la recherche fondamentale grâce à la création d'une banque de données régionales.
- Intégrer des secteurs de psychiatrie et des services régionaux de radiologie au projet de recherche.
- Proposer de recommandations à l'HAS sur l'indication d'utilisation de l'imagerie dans la schizophrénie.

III.2.3 Modalité du projet

III.2.3.1 Critères d'inclusions

Le projet Psymac s'adresse aux populations de patients présentant un premier épisode psychotique, c'est à dire une bouffée délirante aiguë intitulée

- Dans le DSM IV-R épisode psychotique bref (« brief psychotic disorder ») dont les critères sont :
 - A. Présence d'un (ou plus) des symptômes suivants :
 - (1) Idées délirantes
 - (2) Hallucinations
 - (3) Discours désorganisés (c'est à dire coq-à-l'âne ou incohérence)
 - (4) Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
 - B. Au cours d'un épisode, la perturbation persiste au moins un jour, mais moins d'un mois, avec retour complet au niveau de fonctionnement pré-morbide.

- C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, un trouble schizoaffectif, ou une schizophrénie et n'est pas due aux effets psychologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.

A noter que l'arrivée du DSMV pose la question du critère d'inclusion utilisant le DSM V. Or en ce qui concerne l'épisode psychotique bref, les critères du DSM V sont identiques au DSM IV-R.

En outre les échelles utilisées dans le projet sont validées pour le DSM IV-R mais pas pour le DSMV.

III.2.3.2 Recueil de données choisi

Le recueil de données doit être rempli à +/- 15 jours de la réalisation de l'IRM.

Après étude des différentes qualités métrologiques des échelles vues précédemment, nous avons retenu la PANSS et le MINI en échelles globales et l'AUDIT, la LSHS et le CAST en échelles spécifiques.

Le MINI a été choisi pour sa facilité d'utilisation, sa rapidité de réalisation ainsi que sa forte sensibilité.

De plus il s'agit d'un questionnaire validé en langue française par de nombreuses études.

Enfin, l'utilisation ne nécessite pas une formation longue et ne s'adresse pas uniquement aux psychiatres. Il peut par exemple être utilisé par les infirmiers diplômés d'état (IDE), les médecins généralistes ou les internes.

La PANSS a été choisie pour ses qualités métrologiques élevées validées dans de

nombreuses études internationales. La version française est également validée.

Elle constitue de loin l'échelle la plus utilisée dans la littérature médicale sur la schizophrénie.

En revanche la PANSS est une échelle nécessitant une formation à l'entretien semi-structuré et à la cotation.

Or lors d'un sondage fait sur les internes du Nord-Pas-de-Calais (études sur 100 personnes) montre que même si 93% des étudiants pensent que la PANSS est une échelle utile, seulement 8% y sont formés ; alors que 73% aimeraient y être formés.

Pensez vous que la PANSS (Positive And Négative Symptome Scale) est une échelle d'évaluation utile ?

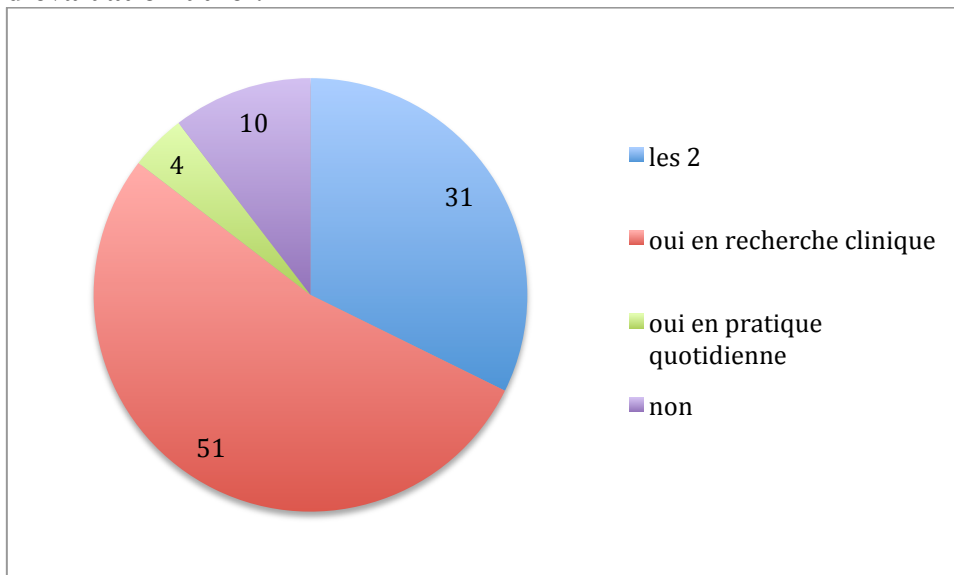


Figure 11

Etes vous formé a la PANSS?

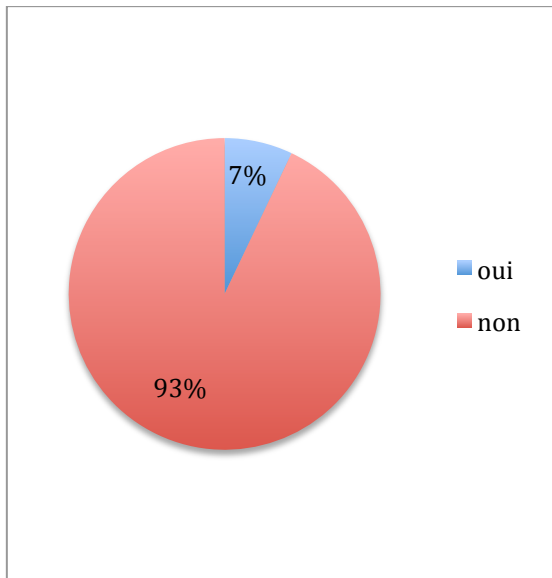


Figure 12

Aimeriez vous être formé a la PANSS?

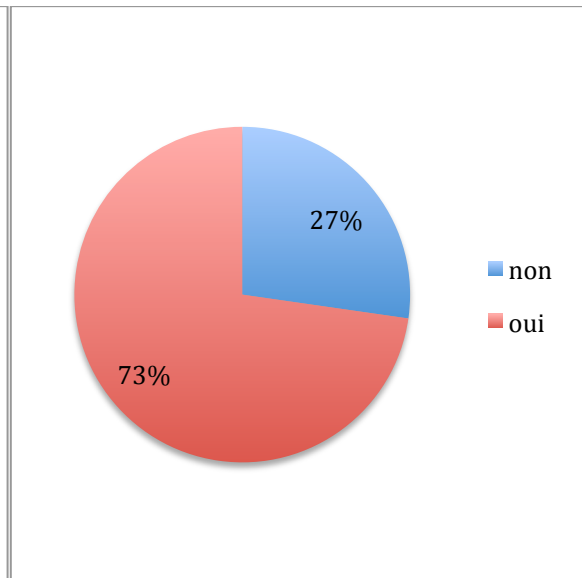


Figure 13

Pour résoudre ce problème de formation et éviter aux différents psychiatres la surcharge de travail que pourrait engendrer le projet Psymac, une formation à la PANSS pourrait être proposée aux internes de psychiatrie dans le cadre de leurs séminaires de formation validant le DES de psychiatrie (la formation à la PANSS est dès cette année proposé dans un des séminaires optionnels).

En ce qui concerne les échelles spécifiques, nous avons retenu :

- La LSHS pour sa rapidité de réalisation et étude des hallucinations acoustico-verbales
- Le questionnaire AUDIT car la consommation d'alcool est fréquente chez les patients schizophrènes et son impact peu étudié. Il s'agit d'une échelle rapide et validée par l'OMS.
- Le questionnaire CAST : la consommation de cannabis est extrêmement fréquente chez les patients souffrant de schizophrénie et les études actuelles sont controversées

concernant l'implication du cannabis dans la schizophrénie. De plus il s'agit d'un auto-questionnaire rapide et validé par l'OFTD.

III. 3.2.2 Protocole d'imagerie

III.3.2.2.1 Rappel sur la RMN et l'acquisition de l'image en IRM

a) Phénomène physique

Tout noyau porte une charge. Cette charge tourne autour de l'axe nucléaire et engendre un dipôle magnétique qui s'exprime par une valeur appelée moment magnétique et noté $\vec{\mu}$. En absence de champs, les moments magnétiques ne sont pas orientés.

En présence d'un champ magnétique \vec{E}_0 statique, les moments magnétiques prennent $2I+1$ orientations soit deux orientations pour ^1H ($I=1/2$). Ces deux orientations correspondent à deux états d'énergie.

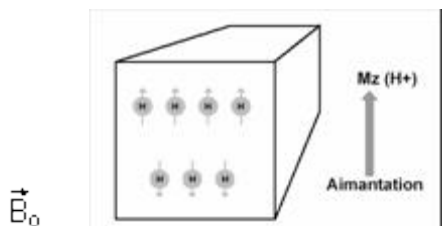


Figure 14

Orientation du champ magnétique en présence de champs magnétique.

En présence de ce champ, les moments magnétiques associés aux deux états d'énergie se mettent en mouvement et décrivent deux cônes de précession. Ce mouvement a une vitesse correspondant à une fréquence de précession ω_0 .

Pour observer la résonance, il convient fournir une énergie permettant aux noyaux de passer de l'état fondamental à l'état excité. Cette énergie est fournie par un second champ magnétique \vec{E}_1 d'intensité 10^6 fois plus faible que \vec{E}_0 . Dans le cas d'un spectromètre à transformée de Fourier, \vec{E}_1 est envoyé sous forme d'impulsions très brèves (de l'ordre de la microseconde) afin d'obtenir la résonance.

\vec{E}_1 , perpendiculaire à \vec{E}_0 , tourne autour de celui-ci à une vitesse angulaire variable w .

Lorsque la fréquence de rotation de \vec{E}_1 est égale à la fréquence de précession de spin, il y a résonance et passage du spin à un niveau d'énergie supérieur.

Les protons alignés dans le champ magnétique sont représentés par un vecteur de magnétisation \vec{M} qui a deux composantes, la magnétisation longitudinale M_z et la magnétisation transversale M_{xy} .

Si on supprime le champ \vec{E}_1 , le vecteur \vec{M} a tendance à revenir à sa position initiale c'est à dire colinéaire à l'axe Oz. Sa composante M_y se déphase et tend alors vers 0, de même pour M_x , tandis que M_z croît. Cette décroissance de M_y se fait de façon exponentielle et engendre un courant induit dans une bobine située sur l'axe Oy.

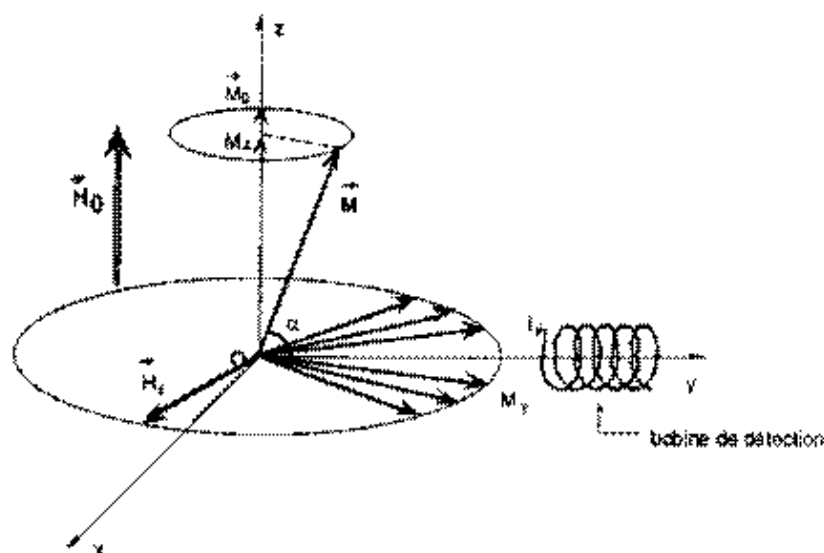


Figure 15 Orientation de la magnétisation du proton sous l'effet de champs magnétiques.

Une fois amplifié, le signal induit capté par la bobine est appelé FID (Free Induction Decay) ou encore signal de précession libre. Le signal FID représente un ensemble de sinusoïdes amorties en fonction du temps.

La transformée de Fourier du signal HD permet de rendre compréhensible le signal. On obtient ainsi un signal fonction de la fréquence représentant le spectre RMN final.

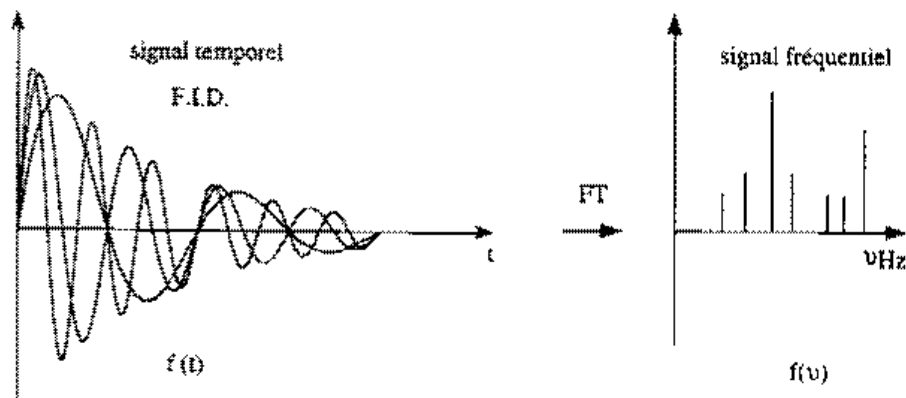


Figure 16 Signaux temporel et fréquentiel.

b) la relaxation

On parle de relaxation quand, après absorption de l'énergie électromagnétique fournie par \vec{B}_1 , les noyaux tendent à retrouver la distribution de Boltzmann (c'est-à-dire quand \vec{M} revient à sa position d'équilibre). On peut la décomposer en deux phénomènes, la relaxation longitudinale et la relaxation transversale.

- **La relaxation longitudinale**

A l'équilibre $M_z = M_0$,

Après le basculement $M_z = 0$

Le retour de M_z à sa valeur de départ M_0 est exponentielle : $M_z(t) = M_0 (1 - e^{-t/T_1})$

Cette relaxation longitudinale, dite relaxation T1 ou encore relaxation "spin-réseau"^[4], correspond au retour à l'équilibre énergétique du système après l'excitation. La constante de temps T1 est le temps nécessaire pour que les protons atteignent les deux tiers de leur aimantation. Elle dépend en fait de la mobilité des atomes d'hydrogène ou de celle des molécules dans lesquelles ils sont engagés. T1 sera d'autant plus court que ces hydrogènes seront liés à de grosses molécules.

- **La relaxation transversale**

A l'équilibre $M_{xy} = 0$.

Après le basculement de 90 degrés, $M_{xy} = M_0$.

Le retour de M_{xy} vers 0 est exponentiel $M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2}$

Cette décroissance de la composante transversale se fait en général plus vite que ne le veut le simple retour à l'équilibre de la composante longitudinale. Elle se caractérise par le temps de relaxation T2 (encore appelé temps de relaxation "spin-spin"). T2 est en réalité le temps pendant lequel l'intensité décroît de deux tiers de sa valeur initiale.

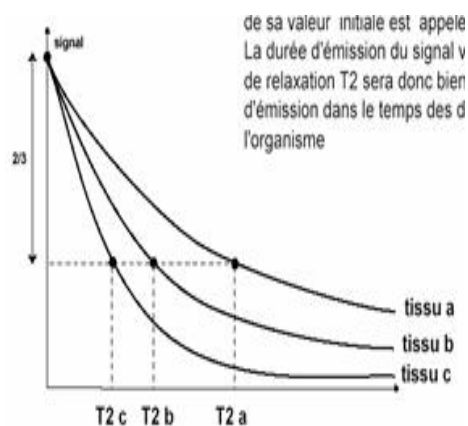


Figure 17 Mesure de T2.

Ce temps de relaxation T2 est toujours inférieur au temps de relaxation T1. Il dépend lui aussi de la mobilité des atomes ou des molécules sur lesquels ces protons sont engagés.

Ces temps de relaxation vont varier pour un tissu donné selon l'organisation physico-chimique de l'eau dans ce tissu, et c'est sur ces variations que l'on s'appuie pour détecter au sein d'un tissu les modifications liées à la présence d'une lésion. Voici quelques valeurs de T2 dans un champ de 1 Tesla

En résumé les temps de relaxation T1 et T2 des tissus dépendent de la mobilité des noyaux d'hydrogène présents dans ces tissus : ces temps de relaxation augmentent avec l'hydratation de ces tissus, ils diminuent lorsque cette hydratation diminue.

c) La séquence de spin écho

Cette séquence que nous prenons pour modèle de description, est définie par deux paramètres de séquence : le temps de répétition, qui sépare deux excitations successives de 90deg. dans le même plan et le temps d'écho qui sépare le 90deg. de l'enregistrement de l'écho). Ce temps d'écho est égal à deux fois le temps qui sépare le 90deg. du 180deg..

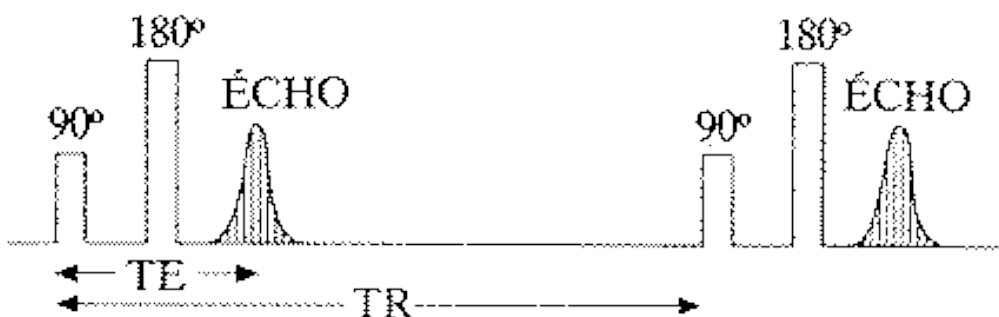


Figure 18 La séquence de SPIN-ECHO est définie par deux paramètres de séquence : le temps de répétition (TR) qui sépare deux excitations à 90deg. successives, et le temps d'écho (TE) qui sépare l'excitation de la mesure de l'écho.

Ces deux paramètres ont un rôle tout à fait primordial sur le contraste des images, en fonction des paramètres intrinsèques $[\rho]$, T1, T2.

d) la séquence écho de gradient

La séquence en écho de gradient se distingue de l'écho de spin par :

- . un angle de bascule en général inférieur à 90°
- . une absence d'impulsion RF de 180° de rephasage

Un angle de bascule inférieur à 90° diminue la quantité d'aimantation basculée. Le retour à l'équilibre s'effectue donc plus rapidement car il persiste une aimantation résiduelle selon M_z . Cela permet de diminuer le temps de répétition (TR) entre chaque impulsion. Grâce à ces modifications, les TR et les TE employés peuvent être réduits significativement. Le principal intérêt de l'écho de gradient sera donc le gain de temps, qui autorise la réalisation d'une imagerie 3D.

e) Sequence flair (fluid attenuated inversion recovery)

Il s'agit d'une technique d'acquisition permettant d'obtenir des images très fortement pondérées en T2 tout en supprimant le signal des liquides tels que le LCR. De ce fait, cette technique est supérieure au T2 pour mettre en évidence des lésions situées à proximité des ventricules.

III. 3.2.3 Protocole d'imagerie retenu

En ce qui concerne l'imagerie, le projet Psymac est divisé en 2 protocoles :

- Protocole dit de « BASE » qui concerne tous les centres et comportant
 - Une séquence 3D pondérée en T1 permettant d'explorer les atrophies cérébrales ainsi que les séquelles et variations anatomiques
 - Une séquence en écho de gradient pondéré en T2 (=T2*) permettant de dépister les séquelles cérébrales de type hémorragique
 - Une séquence FLAIR en 2 ou 3D (en fonction de l'appareil) permettant d'explorer les anomalies de signal liées à la prise de toxiques ou autres séquelles non étudiés par les autres séquences
- Protocole dit « AVANCÉ » pour les centres possédant une IRM 3T et comportant :
 - Une séquence en imagerie fonctionnelle de repos pondérée en T2*
 - une séquence en DTI permettant d'explorer l'intégrité des faisceaux de substance blanche.

III.3.2.4 Secret professionnel, stockage et utilisation des données

Comme dans tout protocole de recherche, se pose la question du secret professionnel et de l'utilisation des données à des fins de recherche.

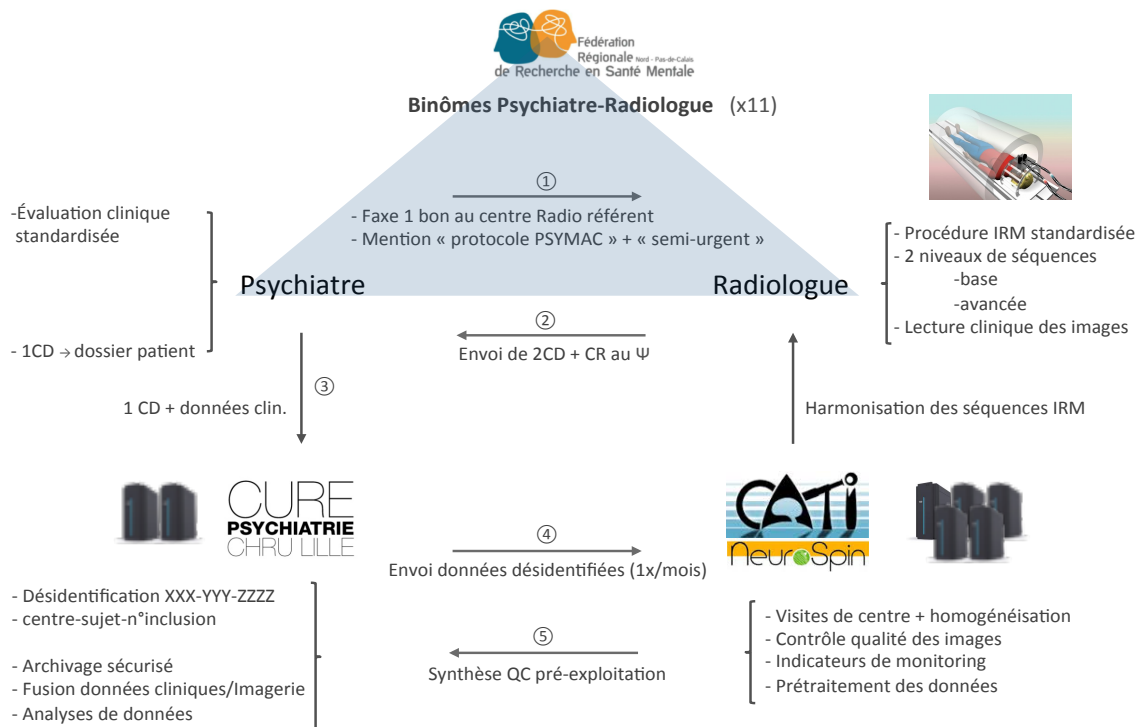
A cette fin un protocole de stockage de données est mis en place, permettant la désidentification des données.

Le protocole est le suivant :

1. Le psychiatre fait l'évaluation clinique du patient et faxe un bon « PsyMac » au radiologue référent, en précisant selon le centre « semi-urgent ».
2. Le Centre de radiologie convoque le patient pour son rdv IRM, interprète les données standards et renvoie le compte rendu (CR) plus 2 CD au psychiatre.
3. Le psychiatre archive 1 CD dans le dossier du patient et adresse le second CD que les données cliniques à CURE.
4. CURE désidentifie les données et adresse un paquet de données mensuel au CATI.
5. Le CATI effectue un contrôle qualité (QC) + renvoie un rapport d'exploitabilité (indicateur de monitoring sur CURE).

Les données exploitables sont archivées et préparées pour analyse sur CURE

Synthèse du flux de données PsyMac



CURE (Centre Universitaire en Recherche et d'Exploitation) est une plateforme de recherche de 300 m² qui s'est installée sur l'hôpital Fontan au CHRU de Lille. Y sera installé du matériel de recherche: rTMS, neuronavigateur, calculateurs et serveurs... ainsi que probablement un EEG, une salle de réalité virtuelle et une IRM de simulation pour préparer les sujets aux examens...

Le CATI (Centre d'Acquisition et de Traitement des Images) est une plateforme nationale dédiée aux études de neuro-imagerie multicentriques. Cette infrastructure a pour objectif de faire émerger des protocoles standardisés d'acquisition et d'analyse d'images, le tout pour obtenir un parc des données aux caractéristiques harmonisées sur les centres d'imagerie partenaires, avec un contrôle qualité systématique.

À cette fin, ce centre est mis à disposition de l'ensemble de la communauté des cliniciens et des chercheurs étudiant dans un premier temps la maladie d'Alzheimer et autres démences neuro-dégénératives puis actuellement à d'autres études du système nerveux. Il s'agit de promouvoir le travail en réseau et de parvenir à un gain de temps dans la détection et le suivi de la maladie

NeuroSpin est l'un des partenaires fondateurs du centre d'acquisition et de traitement d'images, CATI. Son objectif est de créer un centre national expert en neuroimagerie en soutien des études de recherche clinique.

CONCLUSION

Les études montrent que les principales structures cérébrales atteintes dans la schizophrénie se situent dans le cortex préfrontal, le lobe temporal ainsi que dans les structures limbiques comme le thalamus, l'hippocampe et le gyrus parahippocampique.

Cependant les anomalies de ces structures n'expliquent pas à elles seules la maladie mais s'intègrent dans un dysfonctionnement plus global avec notamment une atteinte des faisceaux les reliant entre elles.

A l'heure actuelle, il est encore très difficile de comprendre la corrélation entre ces anomalies radiologiques et les symptômes de la maladie.

A travers le projet Psymac l'enjeu est à la fois de permettre la mise en place de bonnes pratiques en terme d'indication et d'accès à l'imagerie cérébrale lors de l'apparition d'un premier épisode psychotique mais aussi de poursuivre dans la voie de la compréhension de la schizophrénie en offrant la possibilité de réaliser de nombreuses études incluant une cohorte importante basées sur des protocoles standardisés.

Pour ce faire, nous avons montré que l'un des outils les plus adaptés consiste en un recueil de données comportant des échelles validées (PANSS, MINI, LSHS, AUDIT, CAST) et un protocole d'imagerie dit de « BASE » complété, selon le centre, par un protocole dit « AVANCÉ ».

Cela nous amène enfin à penser l'enrichissement possible de notre pratique par le développement d'une compétence « psychoradiologique ».

Dans d'autres spécialités, nos confrères, en collaboration avec les radiologues, emploient l'imagerie médicale à visée diagnostique voire thérapeutique. Ne serait-ce pas une possibilité de développement de nos pratiques, que les psychiatres pourraient explorer ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Barbalat G, Franck N. Imagerie cérébrale et schizophrénie. EMC Psychiatrie. 2012.
2. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 May;60(5):443–56.
3. Dehaene S, Fermon C. Les progrès de la magnétoencéphalographie. *CLEFS CEA*. 2008;(56):48–51.
4. Barbalat G, Chambon V, Franck N, Koechlin E, Farrer C. Organization of cognitive control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Apr;66(4):377–86.
5. Kuperberg GR, West WC, Lakshmanan BM, Goff D. Functional magnetic resonance imaging reveals neuroanatomical dissociations during semantic integration in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 1;64(5):407–18.
6. Tan H-Y, Sust S, Buckholtz JW, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A, Egan MF, et al. Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1969–77.
7. Durston S, Davidson MC, Thomas KM, Worden MS, Tottenham N, Martinez A, et al. Parametric manipulation of conflict and response competition using rapid mixed-trial event-related fMRI. *Neuroimage*. 2003 Dec;20(4):2135–41.
8. Lewis PA, Critchley HD, Rotshtein P, Dolan RJ. Neural correlates of processing valence and arousal in affective words. *Cereb Cortex New York N* 1991. 2007 Mar;17(3):742–8.
9. Dolan RJ. The human amygdala and orbital prefrontal cortex in behavioural regulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 May 29;362(1481):787–99.
10. Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Mar;1191:62–88.
11. Petrovic P, Kalisch R, Pessiglione M, Singer T, Dolan RJ. Learning affective values for faces is expressed in amygdala and fusiform gyrus. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2008 Jun;3(2):109–18.
12. Achim AM, Bertrand M-C, Sutton H, Montoya A, Czechowska Y, Malla AK, et al. Selective abnormal modulation of hippocampal activity during memory formation in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Sep;64(9):999–1014.
13. Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:123–52.
14. Smith APR, Stephan KE, Rugg MD, Dolan RJ. Task and content modulate amygdala-hippocampal connectivity in emotional retrieval. *Neuron*. 2006 Feb 16;49(4):631–8.

15. Diederer K MJ, Neggers SFW, Daalman K, Blom JD, Goekoop R, Kahn RS, et al. Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010 Apr;167(4):427–35.
16. Squire LR, Stark CEL, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:279–306.
17. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev*. 1996 Oct;22(3):229–44.
18. Onitsuka T, Niznikiewicz MA, Spencer KM, Frumin M, Kuroki N, Lucia LC, et al. Functional and structural deficits in brain regions subserving face perception in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006 Mar;163(3):455–62.
19. Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry*. 2005 Jul;10(7):631–6.
20. Harrison PJ, Freemantle N, Geddes JR. Meta-analysis of brain weight in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 Nov 1;64(1):25–34.
21. DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, et al. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry*. 1995 Sep 15;38(6):349–60.
22. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EBTE, van Haren NEM, Schnack HG, van der Linden JA, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Nov;59(11):1002–10.
23. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2008 Aug;165(8):1015–23.
24. Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2002 Oct;17(2):880–9.
25. Razi K, Greene KP, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi LE. Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1999 Jun;174:512–9.
26. Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Buchsbaum MS. Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):154–6.
27. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*. 2005 Dec;162(12):2233–45.

28. Arnone D, McIntosh AM, Tan GMY, Ebmeier KP. Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 Apr;101(1-3):124–32.
29. Kuroki N, Kubicki M, Nestor PG, Salisbury DF, Park H-J, Levitt JJ, et al. Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 2006 Jul 1;60(1):22–31.
30. Fitzsimmons J, Kubicki M, Smith K, Bushell G, Estepar RSJ, Westin C-F, et al. Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009 Jan;107(1):39–46.
31. Buchsbaum MS, Schoenknecht P, Torosjan Y, Newmark R, Chu K-W, Mitelman S, et al. Diffusion tensor imaging of frontal lobe white matter tracts in schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry.* 2006;5:19.
32. Foong J, Maier M, Barker GJ, Brocklehurst S, Miller DH, Ron MA. In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetisation transfer imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Jan;68(1):70–4.
33. Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Woermann FG, Miller DH, et al. Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain J Neurol.* 2001 May;124(Pt 5):882–92.
34. Fujiwara H, Namiki C, Hirao K, Miyata J, Shimizu M, Fukuyama H, et al. Anterior and posterior cingulum abnormalities and their association with psychopathology in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res.* 2007 Sep;95(1-3):215–22.
35. Miyata J, Hirao K, Namiki C, Fujiwara H, Shimizu M, Fukuyama H, et al. Reduced white matter integrity correlated with cortico-subcortical gray matter deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009 Jun;111(1-3):78–85.
36. Kubicki M, Westin C-F, Maier SE, Frumin M, Nestor PG, Salisbury DF, et al. Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry.* 2002 May;159(5):813–20.
37. Kubicki M, Westin C-F, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, et al. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry.* 2003 Dec 1;54(11):1171–80.
38. Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, et al. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage.* 2005 Jul 15;26(4):1109–18.
39. Lim KO, Hedehus M, Moseley M, de Crespigny A, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Apr;56(4):367–74.
40. Wang F, Sun Z, Cui L, Du X, Wang X, Zhang H, et al. Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am J Psychiatry.* 2004 Mar;161(3):573–5.

41. Rosenberger G, Kubicki M, Nestor PG, Connor E, Bushell GB, Markant D, et al. Age-related deficits in fronto-temporal connections in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res.* 2008 Jul;102(1-3):181–8.
42. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med.* 1992 Apr;85(4):224–7.
43. Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med.* 1987 Feb;17(1):49–57.
44. Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: A qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Feb;34(3):468–86.
45. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical Activations During Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2011 Jan 1;168(1):73–81.
46. McGuire PK, Shah GM, Murray RM. Increased blood flow in Broca’s area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet.* 1993 Sep 18;342(8873):703–6.
47. McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, Murray RM, Frackowiak RS, Frith CD. The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1996 Aug;169(2):148–59.
48. Jardri R, Pins D, Lafargue G, Very E, Ameller A, Delmaire C, et al. Increased overlap between the brain areas involved in self-other distinction in schizophrenia. *PloS One.* 2011;6(3):e17500.
49. Simons CJP, Tracy DK, Sanghera KK, O’Daly O, Gilleen J, Dominguez M-G, et al. Functional magnetic resonance imaging of inner speech in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2010 Feb 1;67(3):232–7.
50. Allen P, Larøi F, McGuire PK, Aleman A. The hallucinating brain: A review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(1):175–91.
51. Fovet T, Amad A, Danel T, Thomas P, Jardri R. Imagerie cérébrale et hallucination. 2013 juin;(179):50–5.
52. Pacherie E, Green M, Bayne T. Phenomenology and delusions: who put the “alien” in alien control? *Conscious Cogn.* 2006 Sep;15(3):566–77.
53. Farrer C, Frith CD. Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage.* 2002 Mar;15(3):596–603.
54. Knobel A, Heinz A, Voss M. Imaging the deluded brain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Nov;258 Suppl 5:76–80.

55. Kimhy D, Goetz R, Yale S, Corcoran C, Malaspina D. Delusions in individuals with schizophrenia: factor structure, clinical correlates, and putative neurobiology. *Psychopathology*. 2005 Dec;38(6):338–44.
56. Holt DJ, Lakshmanan B, Freudenreich O, Goff DC, Rauch SL, Kuperberg GR. Dysfunction of a cortical midline network during emotional appraisals in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011 Jan;37(1):164–76.
57. Whitford TJ, Farrow TFD, Williams LM, Gomes L, Brennan J, Harris AWF. Delusions and dorso-medial frontal cortex volume in first-episode schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 2009 Jun 30;172(3):175–9.
58. Szeszko PR, Robinson DG, Ashtari M, Vogel J, Betensky J, Sevy S, et al. Clinical and neuropsychological correlates of white matter abnormalities in recent onset schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2008 Apr;33(5):976–84.
59. Chan W-Y, Yang G-L, Chia M-Y, Lau I-Y, Sitoh Y-Y, Nowinski WL, et al. White matter abnormalities in first-episode schizophrenia: a combined structural MRI and DTI study. *Schizophr Res*. 2010 Jun;119(1-3):52–60.
60. Ingvar DH, Franzén G. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1974 Dec 21;2(7895):1484–6.
61. Joseph R. Frontal lobe psychopathology: mania, depression, confabulation, catatonia, perseveration, obsessive compulsions, and schizophrenia. *Psychiatry*. 1999;62(2):138–72.
62. Michalopoulou PG, Surguladze S, Morley LA, Giampietro VP, Murray RM, Shergill SS. Facial fear processing and psychotic symptoms in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2008 Mar;192(3):191–6.
63. Dollfus S, Delamillieure P. Apport de l'imagerie cérébrale dans la schizophrénie pour une meilleure compréhension des déficits cognitifs et de la physiopathologie de cette affection. EMC. Elsevier Masson. 2013;
64. Karlsgodt KH, van Erp TGM, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD. Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 1;63(5):512–8.
65. Cannon TD, Glahn DC, Kim J, Van Erp TGM, Karlsgodt K, Cohen MS, et al. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Oct;62(10):1071–80.
66. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*. 2003 Dec;160(12):2209–15.
67. Honey GD, Fletcher PC. Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia? *Neuroscience*. 2006 Apr 28;139(1):59–71.

68. Tulving E, Kapur S, Markowitsch HJ, Craik FI, Habib R, Houle S. Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Mar 15;91(6):2012–5.
69. Danion JM, Rizzo L, Bruant A. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Jul;56(7):639–44.
70. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Aug;66(8):811–22.
71. Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, Purcell R, Schwartz OS, Farrelly SE, et al. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. *Schizophr Res*. 2005 Nov 1;79(1):85–93.
72. Cahn W, Rais M, Stigter FP, van Haren NEM, Caspers E, Hulshoff Pol HE, et al. Psychosis and brain volume changes during the first five years of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2009 Feb;19(2):147–51.
73. Van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;63(1):106–13.
74. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003 Jan 25;361(9354):281–8.
75. Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, et al. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Apr;66(4):366–76.
76. Wang L, Mamah D, Harms MP, Karnik M, Price JL, Gado MH, et al. Progressive deformation of deep brain nuclei and hippocampal-amygdala formation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Dec 15;64(12):1060–8.
77. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jan;66(1):13–20.
78. Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1993 Feb 15;33(4):227–35.
79. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):514–20.
80. Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated

- with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Jul;49(7):538–44.
81. Egerton A, Ahmad R, Hirani E, Grasby PM. Modulation of striatal dopamine release by 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists: [¹¹C]raclopride PET studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Nov;200(4):487–96.
82. Remington G, Mamo D, Labelle A, Reiss J, Shammi C, Mannaert E, et al. A PET study evaluating dopamine D₂ receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry*. 2006 Mar;163(3):396–401.
83. Uchida H, Mamo DC, Kapur S, Labelle A, Shammi C, Mannaert E, et al. Monthly administration of long-acting injectable risperidone and striatal dopamine D₂ receptor occupancy for the management of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008 Aug;69(8):1281–6.
84. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Filonov D, Wüstenberg T, Villringer A, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Aug;187(2):222–8.
85. Navari S, Dazzan P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med*. 2009 Nov;39(11):1763–77.
86. Dracheva S, Davis KL, Chin B, Woo DA, Schmeidler J, Haroutunian V. Myelin-associated mRNA and protein expression deficits in the anterior cingulate cortex and hippocampus in elderly schizophrenia patients. *Neurobiol Dis*. 2006 Mar;21(3):531–40.
87. Byne W, Dracheva S, Chin B, Schmeidler JM, Davis KL, Haroutunian V. Schizophrenia and sex associated differences in the expression of neuronal and oligodendrocyte-specific genes in individual thalamic nuclei. *Schizophr Res*. 2008 Jan;98(1-3):118–28.
88. Bartzokis G, Lu PH, Nuechterlein KH, Gitlin M, Doi C, Edwards N, et al. Differential effects of typical and atypical antipsychotics on brain myelination in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007 Jul;93(1-3):13–22.
89. Bartzokis G, Lu PH, Stewart SB, Oluwadara B, Lucas AJ, Pantages J, et al. In vivo evidence of differential impact of typical and atypical antipsychotics on intracortical myelin in adults with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Sep;113(2-3):322–31.
90. Narayan S, Kass KE, Thomas EA. Chronic haloperidol treatment results in a decrease in the expression of myelin/oligodendrocyte-related genes in the mouse brain. *J Neurosci Res*. 2007 Mar;85(4):757–65.
91. Premkumar P, Fannon D, Kuipers E, Peters ER, Anilkumar APP, Simmons A, et al. Structural magnetic resonance imaging predictors of responsiveness to cognitive behaviour therapy in psychosis. *Schizophr Res*. 2009 Dec;115(2-3):146–55.
92. Kumari V, Antonova E, Fannon D, Peters ER, Ffytche DH, Premkumar P, et al. Beyond dopamine: functional MRI predictors of responsiveness to cognitive behaviour therapy for psychosis. *Front Behav Neurosci*. 2010;4:4.

93. Veen ND, Selten J-P, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):501–6.
94. Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol*. 2008 Jun;13(2):264–75.
95. Bossong MG, van Berckel BNM, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2009 Feb;34(3):759–66.
96. Compton MT, Kelley ME, Ramsay CE, Pringle M, Goulding SM, Esterberg ML, et al. Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am J Psychiatry*. 2009 Nov;166(11):1251–7.
97. Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S, Kumra S, Rupp CI, Betensky JD, et al. Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2007 Mar;190:230–6.
98. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, et al. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2008 Apr;165(4):490–6.
99. Peters BD, de Haan L, Vlieger E-J, Majoie CB, den Heeten GJ, Linszen DH. Recent-onset schizophrenia and adolescent cannabis use: MRI evidence for structural hyperconnectivity? *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(2):75–88.
100. Dekker N, Schmitz N, Peters BD, van Amelsvoort TA, Linszen DH, de Haan L. Cannabis use and callosal white matter structure and integrity in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010 Jan 30;181(1):51–6.
101. Fermanian J. Validation des échelles d'évaluation en médecine physique et de réadaptation : comment apprécier correctement leurs qualités psychométriques. *Ann Réadaptation Médecine Phys*. 2005 Jul;48(6):281–7.
102. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960;20;27–46.
103. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420–8.
104. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951 Sep 1;16(3):297–334.
105. Wright JG, Young NL. A comparison of different indices of responsiveness. *J Clin Epidemiol*. 1997 Mar;50(3):239–46.
106. Overall JE, Gorham DR. THE BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE. *Psychol Rep*. 1962 Jun;10(3):799–812.

107. Dollfus S, Petit M. Principal-component analyses of PANSS and SANS-SAPS in schizophrenia: their stability in an acute phase. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 1995;10(2):97–106.
108. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Jul;39(7):789–94.
109. Guelfi JD. [The PANSS (Positive And Negative Symptom) Scale]. *Encephale*. 1997 Apr;23 Spec No 2:35–8.
110. Singh MM, Kay SR. A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benztropine in schizophrenia. Theoretical implications for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia*. 1975 Aug 21;43(2):103–13.
111. Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW 2nd, Tyrrell G, Arndt S. Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Jul;47(7):615–21.
112. Lépine J. l'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Médicalles Pierre Fabre. 1996.
113. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res*. 1988 Jan;23(1):99–110.
114. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
115. Lançon C, Auquier P, Llorca PM, Martinez JL, Bougerol T, Scotto JC. [Psychometric properties of PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) in the French version in a sample of schizophrenic patients]. *Encephale*. 1997 Feb;23(1):1–9.
116. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Jun;33(6):766–71.
117. Nasrallah HA, Targum SD, Tandon R, McCombs JS, Ross R. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2005 Mar;56(3):273–82.
118. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22–33;quiz 34–57.
119. Sheehan D, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry*. 1997;12(5):232–41.

120. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Harnett Sheehan K, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997;12(5):224–31.
121. Aleman A, Nieuwenstein MR, Böcker KBE, De Haan EHF. Multi-dimensionality of hallucinatory predisposition: factor structure of the Launay–Slade Hallucination Scale in a normal sample. *Pers Individ Differ*. 2001 Jan 19;30(2):287–92.
122. Levitan C, Ward PB, Catts SV, Hemsley DR. Predisposition toward auditory hallucinations: the utility of the Launay-Slade Hallucination Scale in psychiatric patients. *Pers Individ Differ*. 1996 Aug;21(2):287–9.
123. Larøi F, Marczewski P, Van der Linden M. Further evidence of the multi-dimensionality of hallucinatory predisposition: factor structure of a modified version of the Launay-Slade Hallucinations Scale in a normal sample. *Eur Psychiatry*. 2004 Jan;19(1):15–20.
124. Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol*. 1995 Jul;56(4):423–32.
125. Fiellin DA, Reid MC, O’Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 10;160(13):1977–89.
126. Bradley KA, Bush KR, McDonell MB, Malone T, Fihn SD. Screening for problem drinking: comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *J Gen Intern Med*. 1998 Jun;13(6):379–88.
127. Aertgeerts B, Buntinx F, Bande-Knops J, Vandermeulen C, Roelants M, Ansoms S, et al. The value of CAGE, CUGE, and AUDIT in screening for alcohol abuse and dependence among college freshmen. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 Jan;24(1):53–7.
128. Legleye S, Piontek D, Kraus L. Psychometric properties of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) in a French sample of adolescents. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Jan 15;113(2–3):229–35.
129. HAS. ALD n°23-schizophrénies. 2007.
130. Société Française de Biophysique et de Médecine Nucléaire (SFBMN), Société Française de Radiologie (SFR). Guide du bon usage des examens d’imagerie médicale. 2005.
131. CEA. CEA - Le CEA - Publications - Les Défis du CEA - Les Défis du CEA - N°178 - Mars 2013 - Quand les neurones dégénèrent [Internet]. www.cea.fr. 2013 [cited 2013 Dec 21]. Available from: <http://www.cea.fr/le-cea/publications/les-defis-du-cea/les-defis-du-cea/n-178-mars-2013/quand-les-neurones-degenerent>

ANNEXES

Recueil de données cliniques

Initiales __

SEXE M / F

Date de naissance __/__/----

Date du consentement :

Lieu de naissance :

Nationalité :

Niveau d'étude :

Brevet Baccalauréat BTS CAP
Licence master

Activité professionnelle :

Sans emploi profession libérale employé cadre

Antécédents :

- familiaux :

- personnels :

Date du début des troubles :

1^{er} contact avec psychiatrie

1^{ère} hospitalisation

Code diagnostique

F2

Traitement psychotrope actuel (avec posologie)

M.I.N.I (Mini International Neuropsychiatric Interview)

A EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

actuel	OUI /NON
passé	OUI /NON
avec composante mélancolique	OUI /NON

B DYSTHIMIE actuelle

OUI/NON

C RISQUE SUICIDAIRE actuel

OUI /NON

Léger
Moyen
Elevé

D EPISODE (HYPO)MANIAQUE

Hypomaniaque	OUI /NON
Actuel	OUI /NON
Passé	OUI /NON
Maniaque	OUI /NON
Actuel	OUI /NON
Passé	OUI /NON

E TROUBLE PANIQUE

Vie entière	OUI /NON
Actuel	OUI /NON
Attaques paucisymptomatique vie entière	OUI /NON

F AGORAPHOBIE

	OUI /NON
Trouble panique sans agoraphobie actuelle	OUI /NON
Trouble panique avec agoraphobie actuelle	OUI /NON
Agoraphobie sans atcd de trouble panique actuel	OUI /NON

G PHOBIE SOCIALE actuelle

OUI /NON

H TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF actuel

OUI /NON

I ETAT DE STRESS POST TRAUMATIQUE ACTUEL

OUI /NON

J DEPENDANCE ALCOOLIQUE / ABUS D ALCOOL

Dépendance alcoolique actuel	OUI /NON
Abus d'alcool actuel	OUI /NON

K TROUBLES LIES A UNE SUBSTANCE :

Nom :

Dépendance à une(des) substance(s) actuel(s)	OUI /NON
Abus à une(des) substance(s) actuel(s)	OUI /NON

L TROUBLES PSYCHOTIQUES

Syndrome psychotique actuel	OUI /NON
Syndrome psychotique vie entière	OUI /NON
Trble de l humeur avec caractéristiques psychotiques	OUI/NON

M ANOREXIE MENTALE actuel

OUI /NON

Actuel

OUI /NON

binge-eating/purging type actuel

OUI /NON

O ANXIETE GENERALISEE actuel

OUI /NON

P TROUBLE DE LA PERSONNALITE ANTISOCIALE OUI /NON

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

CONSIGNES

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation

Absence
Minime
Légère
Moyenne
Mod. Severe
Severe
Extrême

Echelle positive

P 1	Idées délirantes.	1 2 3 4 5 6 7
P 2	Désorganisation conceptuelle.	1 2 3 4 5 6 7
P 3	Activité hallucinatoire.	1 2 3 4 5 6 7
P 4	Excitation.	1 2 3 4 5 6 7
P 5	Idées de grandeur.	1 2 3 4 5 6 7
P 6	Méfiance/Persécution.	1 2 3 4 5 6 7
P 7	Hostilité.	1 2 3 4 5 6 7

Echelle négative

N 1	Emoussement de l'expression des émotions	1 2 3 4 5 6 7
N 2	Retrait affectif.	1 2 3 4 5 6 7
N 3	Mauvais contact.	1 2 3 4 5 6 7
N 4	Repli social passif/apathique.	1 2 3 4 5 6 7
N 5	Difficultés d'abstraction.	1 2 3 4 5 6 7
N 6	Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation.	1 2 3 4 5 6 7
N 7	Pensée stéréotypée.	1 2 3 4 5 6 7

Echelle psychopathologique générale

G 1	Préoccupations somatiques.	1 2 3 4 5 6 7
G 2	Anxiété	1 2 3 4 5 6 7
G 3	Sentiments de culpabilité.	1 2 3 4 5 6 7
G 4	Tension	1 2 3 4 5 6 7
G 5	Maniérisme et troubles de la posture.	1 2 3 4 5 6 7
G 6	Dépression.	1 2 3 4 5 6 7
G 7	Ralentissement psychomoteur.	1 2 3 4 5 6 7
G 8	Manque de coopération.	1 2 3 4 5 6 7
G 9	Contenu inhabituel de la pensée.	1 2 3 4 5 6 7
G 10	Désorientation.	1 2 3 4 5 6 7
G 11	Manque d'attention.	1 2 3 4 5 6 7
G 12	Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1 2 3 4 5 6 7
G 13	Trouble de la volition.	1 2 3 4 5 6 7
G 14	Mauvais contrôle pulsionnel.	1 2 3 4 5 6 7
G 15	Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).	1 2 3 4 5 6 7
G 16	Evitement social actif.	1 2 3 4 5 6 7

LSHS (Launay-Slade Hallucination Scale) (à remplir par le patient)

SEXE :..... AGE :.....

CONSIGNES :

Veillez lire chaque phrase, puis entourez le chiffre qui vous correspond le mieux. Merci de répondre à toutes les phrases suivantes aussi sincèrement que possible. Veillez répondre en tenant compte de votre état habituel ces cinq dernières années (c'est-à-dire en dehors de la prise de substances telles que le cannabis, l'alcool, l'ecstasy). Toutes les réponses que vous donnerez resteront confidentielles.

REponses :

- 0 : ceci ne s'applique certainement pas à moi
 1 : ceci ne s'applique probablement pas à moi
 2 : pas certain(e)
 3 : ceci s'applique probablement à moi
 4 : ceci s'applique certainement à moi

Item No.	Item	Réponse				
		0	1	2	3	4
1	Parfois une pensée passagère semble si vraie qu'elle m'effraie	0	1	2	3	4
2	Parfois mes pensées semblent aussi réelles que les vrais événements de ma vie	0	1	2	3	4
3	Quel que soit ma concentration sur mon travail, des pensées sans rapport se glissent dans mon esprit	0	1	2	3	4
4	Dans le passé, j'ai déjà fait l'expérience d'entendre la voix d'une personne, et de me rendre compte ensuite qu'il n'y avait personne	0	1	2	3	4
5	Les sons que j'entends dans mes rêveries sont généralement clairs et distincts	0	1	2	3	4
6	Les gens dans mes rêveries semblent si vivants que parfois je pense qu'ils le sont	0	1	2	3	4
7	Dans mes rêveries, je peux entendre le son d'une chanson presque aussi clairement que si je l'écoutais réellement	0	1	2	3	4
8	J'entends souvent une voix qui dit mes pensées à voix haute	0	1	2	3	4
9	J'ai déjà été troublé par l'audition de voix dans ma tête	0	1	2	3	4
10	En certaines occasions, j'ai vu le visage d'une personne en face de moi alors qu'il n'y avait personne	0	1	2	3	4
11	Parfois, au moment de l'endormissement ou de l'éveil, j'ai déjà vu ou entendu quelque chose ou quelqu'un qui n'était pas là ou j'ai eu le sentiment d'être touché(e) alors qu'il n'y avait personne	0	1	2	3	4
12	Parfois, au moment de l'endormissement ou de l'éveil, j'ai déjà eu un sentiment que je flottais dans l'air, ou tombais, ou quittais mon corps temporairement	0	1	2	3	4
13	En certaines occasions, j'ai eu le sentiment de la présence d'une personne proche qui est décédé(e)	0	1	2	3	4
14	Dans le passé, j'ai déjà senti une odeur particulière alors qu'il n'y avait rien	0	1	2	3	4
15	J'ai déjà eu le sentiment de toucher quelque chose ou d'être touché(e), alors qu'il n'y avait rien ni personne	0	1	2	3	4
16	Parfois, j'ai vu des objets ou des animaux alors qu'il n'y avait rien	0	1	2	3	4

SCORE:

Questionnaire « CAST » (Cannabis Abuse Screening Test)
(à remplir par le patient)

. 1) Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?

oui

non

. 2) Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?

oui

non

. 3) Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire à cause de votre consommation de cannabis ?

oui

non

. 4) Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?

oui

non

. 5) Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?

oui

non

. 6) Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, crises d'angoisse, mauvais résultats à l'école...) ?

oui

non

TOTAL : /6

Questionnaire AUDIT (dépendance à l'alcool)

Pour chacune de ces dix questions, cochez la case qui répond le mieux à votre cas.

1) Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?

- jamais
- 1 fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- au moins 4 fois par semaine

2) Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?

- 1 ou 2
- 3 ou 4
- 5 ou 6
- 7 ou 8
- 10 ou plus

3) Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?

- jamais
- moins d'une fois par mois
- une fois par mois
- une fois par semaine
- tous les jours ou presque

4) Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?

- jamais
- moins d'une fois par mois
- une fois par mois
- une fois par semaine
- tous les jours ou presque

5) Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?

- jamais
- moins d'une fois par mois
- une fois par mois
- une fois par semaine
- tous les jours ou presque

6) Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?

- jamais
- moins d'une fois par mois
- une fois par mois
- une fois par semaine
- tous les jours ou presque

7) Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?

- jamais
- moins d'une fois par mois
- une fois par mois
- une fois par semaine
- tous les jours ou presque

8) Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?

- jamais
- moins d'une fois par mois
- une fois par mois
- une fois par semaine
- tous les jours ou presque

9) Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?

- non
- oui mais pas au cours de l'année écoulée
- oui, au cours de l'année

10) Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?

- non
- oui mais pas au cours de l'année écoulée
- oui, au cours de l'année

SCORE :

AUTEUR : Nom : SUISSE DE SAINTE CLAIRE

Prénom : Inès

Date de Soutenance : 21 février 2014

Titre de la Thèse : Imagerie cérébrale et schizophrénie : développement du projet Psymac dans la région Nord-Pas-de-Calais.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : *DES de Psychiatrie*

Mots-clés : Schizophrénie- imagerie cérébrale- IRM-premier épisode psychotique-Psymac- échelle d'évaluation-Fédération Régionale de Recherche en Santé Mentale

Résumé :

Contexte: Contexte : la schizophrénie touche 1 % de la population entraînant souffrances psychologiques et handicaps socio-professionnels. Malgré les progrès récents des techniques de neuroimagerie qui ont pu mettre en évidence diverses anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles, les études menées restent partielles ou contradictoires. La création d'une banque de données disposant d'un large panel de patients pourrait permettre l'amélioration des connaissances théoriques voire thérapeutiques au travers d'un outil corrélant de façon standardisée les données cliniques et radiologiques.

Méthode: Le projet Psymac s'adresse aux populations de patient présentant un premier épisode psychotique et comporte un recueil de données incluant des échelles validées (PANSS, MINI, LSHS, AUDIT, CAST) et un protocole d'imagerie dit de « BASE » complété selon le centre par un protocole dit « AVANCÉ ».

Résultats: La Fédération régionale de recherche en santé mentale, en collaboration avec les neuroradiologues de la région se propose de porter un projet pilote visant à encadrer, promouvoir et valider les indications de l'IRM cérébrale en psychiatrie. Grâce à l'utilisation des infrastructures déjà existantes au sein des différents centres en termes d'acquisition (IRM) et de transfert de données (réseau CATI), ce partenariat permettra d'apporter un soutien à l'interprétation des images et à la constitution d'une base de données régionale.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO
Monsieur le Docteur Renaud JARDRI
Monsieur le Docteur Emmanuel WERTZ

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Emmanuel WERTZ

