

# Introduction

## **Quelques pas de plus...**

Cette thèse s'inscrit dans la continuité des hypothèses de sejonction (ou de disconnectivité) dans la schizophrénie, et des avancées théoriques proposées par Giulio Tononi.

Cet auteur a proposé qu'un fonctionnement cérébral efficace, serait le fait d'une population de neurones intégrés, appelée "assemblée dynamique", qui fonctionnerait indépendamment du "reste" du cerveau. Il ne s'agit pas d'une structure anatomique, mais bien d'une structure fonctionnelle, les neurones qui en font partie changeant à chaque instant.

Nous proposons de prendre en compte l'apport majeur que Tononi laisse inexplicablement dans l'ombre, alors qu'il s'agit réellement d'un nouvel apport s'ajoutant aux concepts antérieurs. À la lecture des formules qu'il propose, on se rend compte qu'il est au moins aussi important de savoir ce qui est intégré avec quoi (l'assemblée dynamique), que de savoir ce qui n'y est PAS intégré. Ce fait n'est pas discuté par l'auteur au point de ne pas donner de nom à cette partie du système cérébral qui ne participe pas à l'assemblée dynamique, que par défaut nous avons nommé "reste".

Ce nouveau point de vue, intégrant le reste du système dans l'équation, et pas simplement la partie du système qui joue un rôle dans une tâche donnée, offre de nouvelles perspectives quant à la physiopathologie de la schizophrénie. Ainsi pourrait-on schématiquement distinguer 2 types d'anomalies de l'intégration fonctionnelle cérébrale délétères et potentiellement impliquées dans la schizophrénie :

- Un défaut d'intégration de l'assemblée dynamique, qui est la théorie dominante à l'heure actuelle,

- Mais aussi un défaut d'isolement de cette assemblée par rapport au reste. L'activité du reste du système pourrait en effet venir perturber, bruite l'activité de l'assemblée dynamique. Cette anomalie pourrait être primitive, découler d'une insuffisance d'intégration de l'assemblée dynamique ou encore être secondaire à un excès d'intégration du reste.

L'objectif de cette thèse est de valider l'une et/ou l'autre de ces hypothèses qui ne sont pas mutuellement exclusives, mais qui mènent à des observations très différentes. Il s'agit donc d'une étude de trait, car l'anomalie est recherchée chez des patients stabilisés. L'approche est catégorielle, puisqu'on compare les patients à des sujets contrôles.

La question qui suit logiquement est de savoir si ces indices sont corrélés à certains symptômes de la maladie. La première approche est corrélative entre les paramètres de l'intégration fonctionnelle et les signes cliniques résiduels de chaque patient. Il s'agit cette fois d'une étude de trait paramétrique. La seconde approche consiste à comparer la dynamique cérébrale chez un même patient lorsqu'il présente un symptôme (une hallucination) par rapport au moment où il n'en souffre pas. Il s'agit d'une étude d'état catégorielle.

### **Le travail**

Le premier travail est historique pour retracer la généalogie des concepts d'intégration et de l'hypothèse d'une altération de celle-ci dans la schizophrénie.

Le second travail est théorique, pour prendre en main et étendre l'instrument conceptuel proposé par Tononi, ainsi que les techniques de traitement du signal permettant de dépasser la simple corrélation comme la valeur de verrouillage de phase (ou phase locking value). Ce travail se prolonge par l'implémentation informatique et la proposition d'un algorithme capable de converger vers l'identification de l'assemblée dynamique.

Puis, pour dépasser le stade théorique, il faut disposer de l'enregistrement simultané de l'activité de l'ensemble du système cérébral (ou de sa plus grande part). Les techniques d'imagerie fonctionnelle disponibles à l'heure actuelle offrent cette possibilité. Le choix des

instruments et leur mise en œuvre constituent la seconde partie du travail de cette thèse. En effet, pour valider les résultats il paraît important de pouvoir vérifier leur indépendance par rapport à la méthode de mesure employée. C'est pourquoi deux techniques très différentes furent utilisées, l'IRM fonctionnelle et la magnétoencéphalographie.

Ce travail comporte donc 7 chapitres :

- Un premier chapitre retraçant l'historique de l'hypothèse d'une atteinte de l'intégration fonctionnelle dans la schizophrénie, qui n'est pas nouvelle.
- Un second chapitre sur les données actuelles en s'inspirant des modèles neurologiques.
- Un troisième chapitre théorique et algorithmique.
- Un quatrième consacré à la validation des algorithmes appliqués à la magnétoencéphalographie chez le sujet sain.
- Un cinquième utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pour établir les différences entre patients et témoins (marqueur de trait).
- Un sixième ayant le même objectif, mais utilisant la magnétoencéphalographie (marqueur de trait).
- Enfin un septième chapitre initiant la mise en évidence de l'implication des problèmes d'intégration dans les symptômes psychotiques, en commençant par les hallucinations (marqueur d'état).

Bien qu'une discussion soit faite à la fin de chaque chapitre, une discussion générale tente d'intégrer les différents résultats entre eux, de les situer par rapport aux données de la littérature, et d'entrevoir les extensions futures .

Au-delà de leur intérêt scientifique, nous avons l'espoir que ces travaux permettront :

- de mieux comprendre la maladie,
- de déboucher sur un éventuel instrument pronostic surtout au stade initial de la maladie,

- de permettre la mise au point de modèles animaux plus proches de la physiopathologie
- et d'initier de nouvelles approches thérapeutiques.

# Chapitre 1

## Introduction historique

Pourquoi parler d'histoire ? Parce que l'idée que nous testons date d'un peu plus d'un siècle, un peu comme si cette thèse voulait marquer ce centenaire. De plus, le recul historique permet de préciser certains des concepts que nous serons amenés à utiliser. Enfin, j'espère faire partager l'intérêt que j'ai trouvé dans la généalogie des concepts de schizophrénie et de disconnectivité. Bien sûr il n'était pas possible de tout rapporter, il a fallu faire des choix, parfois interpréter ou prendre position.

## **1<sup>ère</sup> partie**

### ***Des premiers pas à l'orée du XX<sup>e</sup> siècle***

#### **De la philosophie à la psychologie : conceptions sur l'esprit, de "l'intellectualisme" à "l'associationnisme"**

Une des premières questions sur le fonctionnement de l'esprit était relative à l'origine des représentations internes ou concepts. D'où viennent-ils ?

Descartes (1596-1650) considère le concept comme préexistant à l'expérience. L'argument essentiel soutient que les concepts sont généraux alors que l'expérience est toujours particulière. Ainsi l'expérience ne saurait suffire à la création d'un concept : il se demande par exemple "comment puis-je reconnaître le même morceau de cire avant et après chauffage alors qu'aucun de mes sens ne m'envoie à son propos la même information ? Il a changé de forme, de couleur, d'odeur et de texture. Mes sens me disent qu'il ne s'agit plus du même objet et pourtant je sais qu'il s'agit toujours du même morceau de cire" (Descartes 1641). Cette hypothèse dite "intellectualiste" considère donc les représentations internes comme innées, d'origine quasi divine (et donc difficilement abordables par l'étude scientifique). Voilà qui règle aussi le problème de l'origine de concepts abstraits qui n'ont aucun support sensoriel comme le concept de "Dieu".

Quelques années plus tard, l'écossais John Locke (1632-1704) met en avant l'expérience comme source de nos représentations internes : c'est l'hypothèse "empiriste". Mais sans doute pour contourner le problème des concepts abstraits, il ne considère pas que nos sens soient la seule source d'expérience. Une seconde source serait la réflexion, au sens de conscience réflexive : nous percevons que nous doutons, que nous croyons, que nous

imaginons ou que nous raisonnons (Locke 1689). Bref, nous percevons par une sorte de sens interne, les opérations de notre esprit, ce qui constitue une nouvelle expérience à l'origine de nouveaux concepts.

David Hume (1711-1776), poursuit dans cette voie et contourne l'argument de Descartes. S'il reconnaît que la perception unique d'un objet ne permet pas d'en forger un concept, il affirme qu'il en va tout autrement lorsque cette perception se répète. Ainsi, l'exercice des sens joint à l'habitude permet d'expliquer la formation des représentations.

Etienne Bonnot de Condillac (1715-1780) va plus loin en affirmant que tout passe d'abord par les sens. C'est la thèse "sensualiste", issue de l'empirisme. Mais alors comment expliquer l'émergence de concepts complexes ou abstraits ?

On retient souvent de Condillac l'exergue du rôle du langage. En effet, celui-ci n'est plus envisagé comme une simple expression de la pensée mais comme un acteur déterminant dans son élaboration. Une pensée sans signe resterait limitée à la perception et à l'imagination sans jamais atteindre l'abstraction.

Il explique ainsi comment les concepts se complexifient : si les premiers concepts sont directement issus des sens, dans un deuxième temps, l'esprit intervient pour comparer, lier et combiner les représentations. Il dépasse la simple question de l'émergence des représentations mentales, en expliquant le processus même de la pensée qui fonctionne par combinaison / liaison entre les concepts. Et déjà il propose que des variations quantitatives de ce processus distinguent la normalité de la folie : le fou lierait trop les idées entre elles. Alors qu'à l'inverse, l'idiot ne les lierait pas assez (de Condillac 1754).

La fin du XVIII<sup>e</sup> et les débuts du XIX<sup>e</sup> siècle sont très influencés par le sensualisme qui laisse dans l'ombre les principes régissant la liaison des concepts entre eux. On s'interroge alors sur la dynamique de la pensée, sur la façon dont s'enchaînent les idées. Pour l'Anglais James Mill (1773-1836), et son fils, John Stuart Mill (1806-1873) il existerait une attraction

entre les idées qui se suivent dans la conscience, sans qu'intervienne la volonté. Selon cette hypothèse "associationniste", les idées s'attirent par contiguïté, par contraste, par association automatique.

Cette théorie est aussi prônée par le psychologue allemand, Wilhelm Wundt (1832-1920). Physiologiste de formation (ainsi que professeur auxiliaire de physiologie à Heidelberg et assistant d'Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz (1821-1894)), Wundt fonde le premier laboratoire de psychologie, peu avant celui de William James aux Etats-Unis. Pour lui cependant psychologie et physiologie sont liées, comme en fait foi le titre de son ouvrage : "Éléments de psychologie physiologique" (*Grundzüge der physiologischen Psychologie*), paru en 1873-74 (Wundt 1874). À cette date, il est professeur à Zurich (ses cours sont-ils suivis par Eugène Bleuler ?). À côté de ses études sur l'attention, et la psychophysique, il se penche sur les phénomènes d'association par l'approche de la psychologie expérimentale, notamment sur leur forme la plus simple : l'apperception (la compréhension de ce qui est perçu par association avec les expériences antérieures). À noter parmi ses élèves, un certain Emile Kraepelin (1856-1926), qui a travaillé pendant plusieurs années dans son laboratoire.

### **L'esprit matérialisé : la localisation des fonctions.**

La théorie de la localisation ventriculaire de l'esprit, en cours depuis Galien prend un premier tournant avec Thomas Willis (1621-1675), qui écrit le premier livre d'anatomie (fonctionnelle) cérébrale "*cerebri anatome*" (1664). Willis relocalise l'esprit au niveau des substances "visibles" (le liquide céphalo-rachidien s'écoulant dès l'ouverture des méninges, les ventricules se remplissent d'air), et propose une première localisation des facultés (mémoire et volonté se distribuent au niveau des gyri, l'imagination au niveau du corps calleux, et la motricité au niveau des noyaux gris).



La localisation des facultés, est le cheval de bataille de Franz Joseph Gall (1758-1828), un viennois, ayant fait ses études à Strasbourg (Jeannerod 1996). Il semble avoir été le premier à localiser ces facultés au niveau du cortex, et tout particulièrement dans la substance grise. Nous employons le mot "facultés", car il ne s'agit pas encore de fonctions au sens où nous l'entendons aujourd'hui. Gall est avant tout un anatomiste hors pair, ses dissections du cerveau sont célèbres. Il suit, entre autres, le trajet des fibres blanches par dissection à partir du cortex, à une époque où aucune autre technique ne permet de déterminer les voies de conduction. Sa dextérité donne du poids à ses déclarations. On ne sait quelle a été sa source d'inspiration pour la localisation des facultés et lui-même affirme en avoir eu l'intuition à l'âge de 9 ans. Cependant la dissection ne permet pas de vérification, le sujet ne pouvant plus être testé. Il propose donc une approche encore plus controversée que son hypothèse : la phrénologie. Peut-être inspiré par les rares cas où des tumeurs (méningiomes) ou des malformations cérébrales impriment leurs marques à la structure du crâne, il affirme que le développement de certaines régions du cerveau est à l'origine de déformations mesurables de la voûte crânienne. Ainsi, il serait possible d'établir les facultés du sujet et de vérifier qu'elles correspondent aux mesures des reliefs crâniens, nul n'est besoin d'attendre l'anatomo-pathologie.

Gall dénombre 27 facultés dont la plupart sont loin d'avoir été localisées encore aujourd'hui si tant est qu'elles soient localisables : l'attachement et l'amitié, le penchant au meurtre, la vanité, le talent poétique ou l'esprit caustique (Jeannerod 1996). Assez curieusement de toutes les facultés localisées par Gall une seule s'est avérée (partiellement) exacte : celle correspondant au "sens du langage de la parole ou talent de philologie". Il la localise à la portion médiane et basse des 2 lobes frontaux. Jean-Baptiste Bouillaud (1796-1881), un ardent partisan de la théorie localisationniste de Gall, va tenter de démontrer l'exactitude de cette localisation, mais cette fois-ci à partir de la méthode anatomo-clinique. En 1825 il présente une communication à l'Académie de médecine, où il décrit une atteinte des "lobules antérieurs" accompagnant les troubles du langage. Sa démonstration n'est pas retenue, il

persiste et en 1848, accumule 89 observations, mais l'opposition aux idées de Gall dans le monde médical l'emporte encore (Jeannerod 1996). L'idée de localiser des fonctions de bas niveau en revanche ne rencontre pas la même opposition, puisque dès 1806 Legallois (1770-1840) démontre expérimentalement le siège d'un centre contrôlant la respiration (Finger 1994). En revanche, la séparation des fonctions ayant trait à la conscience, supposée unique, semble rencontrer une forte résistance.

L'histoire retient le nom de Paul Broca (1824-1880) sans doute parce que prenant en compte l'opposition du monde médical aux idées de Gall, il sait présenter en 1861 son cas princeps (et unique) non comme une disparition du langage, mais comme la disparition de la faculté d'articuler le langage qu'il nomme aphémie (aujourd'hui on parle plutôt d'anarthrie pure, mais qui ne correspond pas au cas de son patient). Ce n'est qu'en 1863, fort d'une série de 8 cas qu'il précise la localisation de la fonction dans le tiers postérieur de la troisième circonvolution frontale (Finger 1994; Jeannerod 1996). Mais sa contribution par rapport à Bouillaud est surtout de reconnaître sa latéralisation gauche, bien que celle-ci ait déjà été rapportée par Marc Dax (1770-1837) en 1836 lors d'un congrès malheureusement trop confidentiel pour avoir influencé les idées de l'époque.

Viennent ensuite de multiples autres démonstrations de la localisation de certaines fonctions :

- La fonction motrice : c'est l'observation de patients épileptiques qui permet à John Hughlings Jackson de décrire l'organisation somatotopique du cortex moteur en 1863. La démonstration directe de cette hypothèse a été le fait de Fritsch et Hitzig en 1870. Mais comme la majorité des travaux Allemands de l'époque, cette description reste ignorée en France (guerre de 1870). On lui préfère la confirmation par le physiologiste écossais Sir David Ferrier (1843-1928) quelques années plus tard dans "Les fonctions du cerveau" (1876).
- Les fonctions visuelles : le rôle du cortex occipital dans la vision est précisé en 1876 par Hermann Munk (1839-1912). Il n'est pourtant pas le premier car Bartolomeo

Panizza (1785-1867) le publie déjà dès 1855-56 chez l'homme puis chez le chien après lésion expérimentale. Cependant ses publications dans une revue italienne de faible diffusion ne lui permettent pas de faire connaître ses travaux.

Ainsi les idées localisationnistes deviennent prédominantes en cette fin de XIX<sup>e</sup> siècle. Elles vont déboucher sur un nouveau problème que le globalisme a la vertu de ne pas soulever : comment toutes ces fonctions éparses vont-elles pouvoir coordonner leur activité en un tout cohérent ?

### **L'esprit réunifié : l'intégration des fonctions.**

En 1874, alors qu'il n'a que 26 ans, Carl Wernicke (1848-1905) publie "*Der aphasische Symptomenkomplex*" (Les syndromes aphasiques) (Wernicke 1874). Tous les éléments sont en place pour parler d'intégration fonctionnelle. En effet, au-delà de sa contribution à l'étude des aphasies, Wernicke réunit deux grands courants de pensée sur le fonctionnement cérébral : l'associationnisme et le localisationnisme en suggérant qu'il existe un centre sensoriel (qu'il décrit) et un centre moteur du langage (celui de Broca), et qu'ils doivent communiquer l'un avec l'autre. De fait il propose l'existence d'aphasie liée non à l'atteinte d'un centre mais à celle des voies de connexion : l'aphasie de conduction (Finger 1994). La clinique confirmera cette prédiction qui est à la base de sa notoriété. Bien qu'il ne fonde pas d'école, l'idée que des fonctions complexes émergent par le couplage de plusieurs centres sera celle de nombreux neurologues de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Par exemple Hugo Liepmann (1863-1925) reprend le concept pour expliquer les apraxies. La littérature anglo-saxonne les retient sous le nom de "graph-maker", car leurs idées se concrétisent déjà sous la forme de boîtes et de flèches (Finger 1994). Ainsi tout est là, 70 ans avant que le terme de neuropsychologie soit créé ou que le courant cognitif voit le jour.

Mais l'œuvre de Wernicke ne s'arrête pas là. Il établit une théorie générale : l'arc réflexe psychique<sup>1</sup> (Wernicke 1900). Un stimulus est à l'origine d'une excitation périphérique, qui se projette au niveau du cortex sensoriel correspondant. L'excitation psychosensorielle corticale suscite au niveau de l'organe associatif une idée de départ. La chaîne associative qui suit fait naître une image (aujourd'hui on dirait représentation) qui excite l'aire motrice correspondante au niveau du cortex pour déclencher une image motrice aboutissant à une action. L'intelligence ne résulterait que d'une complexification des processus associatifs.

Wernicke est psychiatre, un domaine qu'il n'explorera en fait que tardivement avec l'approche neurologique qui caractérise la psychiatrie de la fin du siècle. Comme la plupart de ses confrères, il considère cette discipline comme une partie de la médecine interne. Appliquant les idées de Theodor Hermann Meynert (1833-1898) au traitement de l'esprit, il considère que la symptomatologie doit pouvoir être interprétée à partir des propriétés connues des organes. À tels symptômes, correspondent telles lésions et donc telles différentes maladies. Cela l'amène à une description de la symptomatologie psychiatrique extrêmement morcelée (reproche que lui feront de nombreux auteurs, dont Bleuler). Cette vision "atomique" de la psychiatrie n'est pas, comme nous le verrons, l'apanage de Wernicke, mais l'approche de l'époque non seulement dans le domaine psychiatrique, mais aussi dans le domaine psychique<sup>2</sup>. Il publie en 1894 "les bases de la psychiatrie : introduction psycho-physiologique" (*Grundriß der Psychiatrie*). La base physiopathologique est le processus réflexe décrit ci-dessus. Les maladies de l'esprit correspondent à une atteinte de tout l'organe associatif (cortex et fibres associatives), ce qui s'oppose aux maladies d'origine neurologique dans lesquelles l'atteinte est limitée à une de ses parties. C'est l'hypothèse de "sejction" (*Sejktion*) : il existerait une interruption fonctionnelle des voies à l'origine du blocage de "l'énergie psychique" et d'une dissolution de celle-ci dans le plexus associatif restant (Wernicke 1900). Une obstruction du flux de cette énergie vers les

---

<sup>1</sup> La notion d'arc réflexe psychique a été empruntée à Griesinger, qui pensait déjà que les symptômes psychopathologiques pouvaient être le résultat d'un relâchement, ou un détachement de la structure rigide de l'arc psychique.

<sup>2</sup> Oswald Külpe (1862-1915) en Allemagne et Edward Bradford Titchener (1867-1927) aux Etats-Unis, deux élèves de Wundt, ont tenté de disséquer les perceptions en unité de base. Le premier en reconnaît 12.000, le second près de 40.000

structures habituelles est supposée être à l'origine de symptômes négatifs. Si l'énergie ne peut plus emprunter la voie normale, elle s'accumule et finit par emprunter des voies "illégalles", à l'origine des symptômes positifs. À l'époque, le concept de neurone inhibiteur n'existe pas (il sera inventé en 1895). Comme ses contemporains, Wernicke imagine qu'il faut dissiper l'énergie psychique qui ne parvient pas à s'écouler normalement<sup>3</sup>.

### **Dementia praecox, schizophrénie, folie discordante : l'émergence d'une entité clinique.**

Au-delà du bref rappel historique sur les principes qui ont permis la délimitation de cette maladie, nous nous intéresserons à l'émergence de la notion de dissociation. Sous le même vocable se rangent en fait quantité de concepts différents que nous tenterons de préciser.

#### Principes de classification

La nosographie psychiatrique est une entreprise encore en construction, et rien n'indique que nous soyons parvenus à son terme en ce qui concerne les troubles schizophréniques.

Dès le début du XIX<sup>e</sup> siècle, la définition d'une maladie passe par la méthode anatomo-clinique. Cette démarche veut qu'à un groupe de symptômes définis (un syndrome), réponde une lésion identifiable sur le plan organique, de sorte que l'on peut prédire la lésion à partir des symptômes.

La psychiatrie prend un bon départ dans ce sens, puisque dès 1822, Antoine-Laurent Bayle (1799-1858) décrit dans sa thèse la paralysie générale comme entité anatomo-clinique responsable de certaines psychoses (Bayle 1822). Cette maladie est décrite comme évoluant en 3 (puis plus tard 4) stades et secondaire à une inflammation des méninges (en fait, une inflammation du cortex comme le démontrera Calmeil en 1826). On n'en est pas

---

<sup>3</sup> On retrouve la même idée chez Freud, qui inventera plusieurs mécanismes de dissipation (refoulement, déplacement etc...).

encore à rapprocher la paralysie générale de la phase tertiaire de la syphilis, mais nous sommes déjà dans le cadre du modèle médical classique de la méthode anatomo-clinique : une lésion = un syndrome (Halioua 2004). Malheureusement jusqu'à récemment, la schizophrénie était considérée comme le cimetière de l'anatomopathologie tant l'absence de lésion macroscopique que microscopique s'est révélée désespérante. La définition des maladies psychiatriques, dont la schizophrénie, s'est donc établie sur d'autres critères.

### ***Quelques notions sur les systèmes nosologiques.***

*Le premier acte médical est un acte diagnostic, c'est-à-dire reconnaître que les symptômes observés correspondent à telle ou telle entité nosologique. Idéalement, un diagnostic exact doit permettre de prédire l'évolution, parfois la sensibilité à certaines thérapeutiques, voir la lésion organique sous-jacente. Il existe 3 grands types d'entité nosologique : le syndrome, le trouble ("disorder") et la maladie. Un syndrome est classiquement décrit par les symptômes associés à une lésion dans l'approche anatomo-clinique classique. En psychiatrie, un syndrome correspond à un ensemble de signes survenant ensemble de façon plus fréquente que ne le voudrait le hasard. Un trouble est un syndrome dont l'évolution clinique (le pronostic) est identifiée même si elle n'est pas forcément unique. Une maladie est l'entité nosologique ultime pour laquelle la cause, le mécanisme et le(s) syndrome(s) résultant(s) sont identifiés .*

*Pour les syndromes et les troubles, le diagnostic pose quelques difficultés, car il n'est pas catégoriel. Une maladie en revanche permet souvent un diagnostic catégoriel : la présence d'un signe ou d'un résultat d'examen complémentaire le certifie, le patient appartient ou n'appartient pas la catégorie, les limites entre les catégories sont franches. Par exemple un examen anatomopathologique montre la dépigmentation du corps de la substance noire dans la maladie de Parkinson où un test génétique permet de poser le diagnostic de maladie de Huntington (répétition de plus de 30 triplets CAG dans le gène de la huntingtin). Les syndromes comme les troubles n'ont pas de cause (organique ou*

*fonctionnelle) connue. Leur identification ne peut donc reposer que sur la clinique. Or celle-ci est capricieuse. Ainsi une appendicite peut ne pas s'accompagner de douleur ou d'arrêt des matières et des gaz. C'est l'examen de la pièce opératoire qui permet de valider ou non le diagnostic (appendice enflammé ou non). Mais lorsqu'une telle confirmation est impossible, ne reste que la clinique qui se fonde le plus souvent sur une typologie : on a une définition de référence dont on peut plus ou moins s'éloigner, ce qui est source d'un certain flou de démarquage avec les entités voisines. Bien entendu, rien ne certifie qu'un syndrome ou un trouble recouvre une réalité pathologique commune. C'est malheureusement le cas des pathologies mentales, dont la schizophrénie. Ce terme est tellement entré dans le vocabulaire courant qu'il est souvent assimilé à une maladie. Ainsi, le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM-4R) ou la Classification Internationale des Maladies publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (CIM-10) ne respecte pas ce principe dans la dénomination de la schizophrénie alors qu'il l'est pour des entités pathologiques de description plus récente. Pour autant ces deux classifications considèrent cette entité nosologique comme un trouble et non une maladie.*

Les premières descriptions de patients souffrant de ce que nous identifions aujourd'hui sous le vocable de schizophrénie remontent sans doute à Philippe Pinel (1745-1829). À partir de 1809 et durant les décennies suivantes, il publie plusieurs bonnes descriptions de divers aspects de la maladie, mais il affuble chacun d'entre eux de noms différents. L'atomisation de la psychiatrie va se poursuivre au point que dans la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle émerge en Allemagne la tendance inverse, qui consiste à tout regrouper : c'est la théorie de la psychose unique soutenue par Wilhelm Griesinger<sup>4</sup> (1817-1868) dès 1845 (Griesinger 1845) et par Heinrich Neumann (1814-1884) : "il n'existe qu'une sorte de perturbation mentale, nous l'appellerons folie" (Neumann "Handbuch der Psychiatrie" 1859 p.167).

<sup>4</sup> La pensée d'un grand maître comme Griesinger est plus complexe. Il pense qu'il n'existe que 2 entités primitives qui pourraient correspondre aux troubles affectifs et aux troubles schizo-affectifs. Les formes déficitaires de ce qu'on nomme aujourd'hui la schizophrénie sont alors considérées comme secondaires.

Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) va s'opposer dès 1860 au courant de la psychose unique. En 1863, il publie sa "Classification des maladies psychiques : essai pour ouvrir la voie à un fondement empirique et scientifique naturel de la psychiatrie en tant que discipline clinique" (Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen). Il propose tout d'abord de dépasser la simple observation des tableaux instantanés décrits jusqu'alors et d'accepter que des symptômes qui diffèrent d'un instant à l'autre chez le même malade, puissent être l'expression d'une même maladie. La règle de regroupement ne va donc plus être un groupe de symptômes (syndrome), mais un groupe de syndromes qui peuvent s'interchanger au cours du temps, mais dont la modalité évolutive et terminale est commune<sup>5</sup>. Kahlbaum applique cette démarche, qu'il appelle la "méthode clinique" et qui donne naissance à plusieurs tableaux qui prendront leur importance par la suite, avec tout d'abord la publication de son confrère Ewald Hecker (1843-1909) sur l'hébéphrénie<sup>6</sup> ou "folie juvénile" en 1871, puis sa propre description de la catatonie<sup>7</sup> ou "folie tonique" faite en 1874 (Sedler 1985).

Hecker définit l'hébéphrénie comme un trouble débutant après la puberté, qui se caractérise par une involution intellectuelle, des troubles du comportement et ce qu'il appelle une dissociation, qui évolueront rapidement vers la démence. En fait deux termes sont utilisés : *Zerfahrenheit* et *Dissoziation*. Pourtant si la traduction ne pose pas de problème pour le second, le premier se traduirait plus par "inattentif". Ce qui est décrit correspond à ce que nous appellerions aujourd'hui un trouble de la pensée formelle :

---

<sup>5</sup> En fait l'idée n'est pas nouvelle, c'est le cas de la paralysie générale, c'est aussi le principe retenu quelques années plus tôt par Valentin MAGNAN (1835-1916) pour distinguer les délires polymorphes évoluant vers la démence (formes paranoïdes de la schizophrénie) de la folie intermittente (psychose maniaco-dépressive entre autre), et surtout du délire chronique systématisé (paranoïa – "Traité des maladies mentales", Paris, 1860).

<sup>6</sup> La paternité du terme est attribuée par Hecker à Kahlbaum. Ce dernier décrit par ailleurs un tableau similaire en 1863 sous le nom de *paraphrenia hebetica*.

<sup>7</sup> La catatonie se caractérise par une perte de l'initiative motrice pouvant aller jusqu'à la catalepsie (maintient des attitudes imposées) parfois émaillé d'impulsions motrices imprévisibles parfois violentes. Cette perte de l'initiative motrice s'inscrit dans un négativisme (refus du contact passif ou actif), et s'accompagne de perturbations végétatives.



*“Il y a une prise de liberté par rapport à certaines structures normales du discours, avec de fréquents changements de direction qui peuvent ou non aboutir à la perte de la chaîne de pensée... En même temps l'hébéphrène est incapable d'inhiber des pensées émergeant de stimuli externes ou d'associations bizarres.”* (Sedler 1985)

Cette idée de dissociation n'est peut-être pas entièrement nouvelle mais elle ne commence à avoir un rôle, dans la compréhension des mécanismes et dans la classification, qu'à partir de cette date.

Le tableau décrit par Hecker, n'est pas sans rappeler celui rapporté 11 ans plus tôt en France par Benedict Augustin Morel (1809-1873) dans son *“Traité des maladies mentales”* (1860). Il y décrit un jeune adolescent sans antécédents notables, qui se renferme sur lui-même, exprime un délire a minima et dont les facultés intellectuelles régressent. Morel donne le nom de démence précoce à ce tableau, qu'il a clairement différencié de l'idiotisme de par sa survenue plus tardive (affaiblissement acquis de l'intelligence = démence), et de par le caractère potentiellement réversible du trouble. Cependant il n'est pas fait mention d'un symptôme proche de la dissociation.

### Dementia praecox

Le concept moderne de la maladie n'émerge qu'avec la publication de la 6<sup>ème</sup> édition du *“Lehrbuch der Psychiatrie”*<sup>8</sup> (traité de psychiatrie) d'Emile Kraepelin en 1899. Cet apport est possible grâce à l'observation systématique de l'évolution des troubles qui guide le redécoupage nosographique. L'œuvre de Kraepelin se perfectionne continuellement au cours des 8 éditions successives de son traité (de 1883 à 1915). La dementia praecox (latinisation du nom proposé par Morel) est citée dès la 4<sup>ème</sup> édition (1893), mais c'est seulement dans la 6<sup>ème</sup> qu'elle est isolée de la “folie maniaque dépressive” de bon pronostic

---

<sup>8</sup> En fait le titre exact est : “Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte” (1883, 1887, 1889, 1893, 1896, 1899 –2 vol–, 1903/04 –2 vol–, 1909/10/13/15 –4 vol). Toujours publié à Leipzig, par les éditions Abel Verlag puis Barth Verlag à partir de la 5<sup>ème</sup> édition.

entre les épisodes<sup>9</sup> et la paranoïa<sup>6</sup>. La “dementia praecox” regroupe en fait 3 tableaux initialement décrits de façon isolée (Kraepelin 1896):

- La catatonie de Kahlbaum<sup>10</sup>
- L'hébéphrénie de Hecker
- Et la démence paranoïde, décrite par Kraepelin lui-même. Cette forme initialement rangée dans la paranoïa<sup>11</sup> est reclassée (8<sup>ème</sup> édition) dans la démence précoce en raison de son évolution étonnamment rapide vers un tableau démentiel.

Parmi les points forts que Kraepelin met en avant dans sa description de la démence précoce on relève :

- Les symptômes dissociatifs empruntés à la description de Hecker sur l'hébéphrénie et qui forment le critère central dès la 7<sup>ème</sup> édition du traité (1903-04), ...“allant d'une versatilité exagérée de la pensée à une incohérence du langage avec néologismes, appauvrissement de la pensée et stéréotypies”. Kraepelin insiste sur les problèmes attentionnels chez les patients. Bleuler attribue à Kraepelin la paternité du symptôme de barrage, qui correspond à une suspension du discours comprise comme une suspension de la pensée. Celle-ci peut ou non reprendre son cours initial.
- Les idées délirantes et les hallucinations quasi constantes pour Kraepelin, témoignent selon lui de la même dissociation de la pensée en général.
- Enfin, il met en avant l'abêtissement affectif comme signe capital, initialement considéré comme constant. Cet abêtissement affectif regroupe pratiquement tous les

<sup>9</sup> La psychose maniaco-dépressive s'est inspirée des tableaux de “folie circulaire” décrit en 1851 par Jean-Pierre Falret (1794-1870), et de la “folie à double forme” décrit en 1854 par Jules Gabriel François Baillarger (1809-1890). Elle n'est identifiée sous le vocable de “manisch-depressive Irresein” que dans la 6<sup>ème</sup> édition du Lehrbuch (1899).

<sup>10</sup> La catatonie est un tableau clinique encore rangé actuellement parmi les schizophrénies dans les classifications internationales. Elle s'en différencie pourtant : i) 90% des formes non neurologiques de ce tableau évoluent comme un trouble thymique (bipolaire essentiellement), ii) les neuroleptiques, traitement de référence dans la schizophrénie, sont peu efficaces, voir délétères, iii) et à l'inverse, les traitements efficaces dans la catatonie (benzodiazépines et électroconvulsivothérapie) ne sont pas reconnus comme efficace dans le traitement de la schizophrénie. Cependant il faut reconnaître que la catatonie s'accompagne de signes frontaux prononcés à l'instar de certaines hébéphrénies. Néanmoins un tel choix mériterait sans doute d'être reconsidéré au regard des données actuelles.

<sup>11</sup> Sa conception de la paranoïa, qui n'a pas vieilli correspond au délire d'interprétation de Sérieux et Capgras (“Les folies raisonnantes”, 1909), déjà préfiguré par le “délire chronique à évolution systémique” (1860) de Valentin Magnan (1835-1916).

signes dit négatifs : apragmatisme, aboulie, retrait, pauvreté affective, pauvreté idéique etc... La constance de ce symptôme ne doit pas étonner puisque l'évolution de la maladie vers cet abêtissement permet de la définir (tautologie). Dans ses dernières éditions, il note cependant que la guérison est une modalité évolutive (sans abêtissement – 8 à 13 % selon la forme initiale)<sup>12</sup>.

Ainsi la dissociation kraepelinienne correspond à un trouble de la pensée formelle dans une conceptualisation très étendue, puisqu'elle sous-tendrait même le délire. Il faut attendre la 8<sup>ème</sup> édition de son traité, pour voir apparaître clairement la distinction sur critère évolutif entre démence précoce et paranoïa. Sur le plan clinique il reconnaît la cohérence du délire qui ne serait donc sous-tendu par aucune dissociation. Mais l'étendue de la dissociation sert de critère distinctif entre le groupe des paraphrénies<sup>13</sup> et celui de la démence précoce : dans les paraphrénies la dissociation (au sens de Kraepelin) ne toucherait pas l'ensemble de l'activité psychique comme dans la démence précoce, mais se limiterait au délire. Ayant séjourné comme étudiant dans le laboratoire de Wilhelm Wundt et ayant publié un article sur les chaînes associatives en 1883 , il est curieux de constater qu'il n'ait jamais tenté d'incriminer ces dernières pour expliquer ces symptômes. Mais la conceptualisation kraepelinienne abandonne l'analyse psychologique pour ne considérer que les signes objectifs ou quasi-objectifs de la maladie. Il s'agit presque d'un travail de naturaliste qui n'est pas sans rappeler la profession de son grand frère, le botaniste Karl Kraepelin (1848-1915), directeur du musée d'histoire naturelle de Hambourg.

---

<sup>12</sup> En effet, si la modalité évolutive est la règle de regroupement initiale, il s'attache ensuite à éprouver la validité des entités cliniques qu'il a définies sans les remettre en cause.

<sup>13</sup> Le groupe des paraphrénies a évolué différemment dans chaque pays. En France, la forme décrite sous le vocable psychose hallucinatoire chronique (cf. encart) en a été extraite, et le terme de paraphrénie décrit un trouble rare, débutant le plus souvent avant 40 ans, caractérisé par un délire à mécanisme principalement imaginatif. Les idées exprimées sont floues, sans lien très cohérent entre elles ce qui rend le délire assez hermétique.

## Schizophrénie

Face au recueil de signes sans grande cohérence les uns avec les autres de la “*dementia praecox*”, certains tentent de proposer un lien explicatif. La tentative la plus aboutie vient d'Eugen Bleuler (1857-1940), qui résume sa pensée dans son volumineux chapitre du *Handbuch der psychiatrie*<sup>14</sup> : “*Dementia praecox oder gruppe der Schizophrenien*” (La démence précoce ou le groupe des schizophrénies – Bleuler 1911; Bleuler 1950; Bleuler 1993).

Bleuler comme nombre de ses confrères, a repéré la faille du système Kraepelinien où la méthode de classification est guidée par une évolution vers la démence. Or Kraepelin lui-même rapporte qu'au moins 10 % (plus pour Bleuler) des patients n'évoluent pas aussi défavorablement. L'introduction de la dissociation règle ce problème en mettant au centre de la maladie un processus commun à toutes ses formes. Certes, toutes les schizophrénies n'évoluent pas vers la démence, mais selon Bleuler, aucune ne guérit puisque quelques éléments dissociatifs restent visibles même lors d'une rémission. Malgré l'importance du changement que cette conception introduit, Bleuler soutient que cela ne remet pas en cause le remembrement nosologique entrepris par Kraepelin<sup>15</sup>.

La traduction française de dissociation (mais scission et dislocation ont aussi été utilisées), ne doit pas faire oublier que le terme allemand employé par Bleuler (*Spaltung*) était différent de celui utilisé jusqu'alors par Hecker puis par Kraepelin (*Zerfahrenheit* ou *Dissoziation*). Pourtant *Spaltung* est synonyme de *Dissoziation* (mais pas de *Zerfahrenheit* signifiant distrait, inattentif). Mais Bleuler n'explique pas la raison pour laquelle il n'a pas repris le

---

<sup>14</sup> Ce volumineux traité est édité par Gustav Aschaffenburg (1866 – 1944) professeur de neurologie et de psychiatrie à Cologne. Le chapitre de Bleuler est publié en 1911.

<sup>15</sup> Pourtant force est de constater que dans le sous-type de schizophrénie simple, l'idée de schizophrénie latente ne recouvre certainement pas la même réalité que celle décrite par Kraepelin. Plus perturbant encore est cette certitude que persistent toujours des symptômes fondamentaux spécifiques. Il insistera tout au long de son livre sur le fait qu'il n'a jamais vu la disparition de ceux-ci même lors de rémission ayant permis le retour à la vie active sans nouvelle rechute. Pourtant il reconnaît que la plupart de ces symptômes peuvent être vus chez un sujet normal. Seule l'intensité ou la quantité différencient parfois le normal du pathologique comme par exemple, des anomalies des associations (p.65). Certains sont même allés plus loin en prétendant que le modèle Bleulérien permet d'inclure d'autres troubles comme certaines manifestations hystériques.

terme précédent. Par ailleurs il ne le définit jamais véritablement. S'agit-il du trouble des associations ou de la scission des complexes ?

La dissociation Bleulérienne correspond à la perte d'unité de l'activité psychique. Que ce soit au niveau du comportement, du langage, etc... il n'y a plus d'homogénéité. Ainsi peuvent se suivre, voir cohabiter des idées, des aspirations, des sentiments sans lien logique, voire parfois totalement opposés. Dans l'idée de Bleuler, le fonctionnement psychique est régi par les complexes. C'est-à-dire des ensembles de sentiments et de représentations organisés qui tissent la personnalité de chacun, marquent ses affects et orientent ses actions. Au-delà de leur cohérence interne, normalement ces complexes interagissent et le résultat de cette interaction est lui-même cohérent. Chez les patients, les complexes sont dissociés les uns des autres et influencent le comportement à tour de rôle, ce qui donne à celui-ci un aspect incohérent. Mais il conçoit aussi que les complexes eux-mêmes puissent être dissociés au moins lors de certaines phases de la maladie. Ce trouble étant central, il propose le nom de schizophrénie (littéralement "esprit coupé") plutôt que le terme jugé impropre de démence précoce.

Mais la dissociation peut aussi être comprise comme relâchement des associations<sup>16</sup>. Il s'agit du principal symptôme primaire (c'est-à-dire causal), qui pourrait expliquer à lui seul la plupart des symptômes secondaires (les conséquences) dont beaucoup de symptômes fondamentaux (c'est-à-dire ceux qui persistent en dehors des épisodes psychotiques).

---

<sup>16</sup> Celui-ci pourrait-il être à l'origine de la dissociation entre les complexes ?

**Les distinctions entre symptômes fondamentaux/accessoires, primaires/secondaires, la démarche diagnostique et le concept de schizophrénie latente**

*La distinction amenée par Bleuler entre symptômes fondamentaux / accessoires est encore d'actualité aujourd'hui où nombre de systèmes de classification mettent en avant l'épisode psychotique. Les symptômes accessoires sont pour l'essentiel ceux qui se manifestent par épisodes (ce que nous appelons actuellement les phases d'exacerbation psychotique). Les symptômes fondamentaux, à l'inverse, sont présents tout au long de la maladie, en dehors de toute phase d'exacerbation psychotique.*

*La distinction symptômes primaires et secondaires, n'est pas que psycho-pathologique, elle est physiopathologique chez un auteur qui ne cesse de clamer l'organicité du trouble. Les symptômes primaires sont la base du processus pathologique, en lien direct avec le trouble organique sous-jacent. Les symptômes secondaires correspondent aux réactions psychologiques qui découlent des symptômes primaires en partie parce que les fonctions normales ne s'appliquent plus sur de bonnes données ou font suite à des tentatives maladroites d'adaptation aux troubles primaires.*

*Mais contrairement aux conclusions pratiques qui en ont été tirées, pour Bleuler, ces distinctions doivent être séparées de la démarche diagnostique : il n'est nullement signifié que les symptômes fondamentaux ou les symptômes primaires sont plus importants que les accessoires ou les secondaires dans la démarche diagnostique. Bleuler explique en particulier l'intérêt de certains phénomènes hallucinatoires (symptôme accessoire mais primaire) pour poser le diagnostic. Ce n'est pourtant pas les propos qu'on lui attribue généralement. À l'inverse, il ne reconnaît qu'une faible valeur diagnostique aux signes physiques, pourtant de nature primaire et accessoire.*

*Enfin il reconnaît que dans certains cas, les symptômes fondamentaux ou les symptômes primaires ne sont pas observables (p. 379) et exclut l'existence de symptômes constants (p. 380). Il faut peut-être comprendre que les symptômes fondamentaux ne sont observables que par instants entre les épisodes.*

*Seule exception : il met en avant le relâchement des associations, qui sans être reconnu comme obligatoire, suffit par sa présence à poser le diagnostic. Ainsi un patient n'ayant jamais présenté de phase d'exacerbation psychotique, ni aucun signe négatif, mais présentant un relâchement des associations isolé se verra attribué le diagnostic de schizophrénie latente. Ce concept peut être considéré comme un ancêtre de celui de personnalité schizotypique dans le sens d'un continuum avec le normal, bien qu'il n'y ait pas de recouvrement symptomatique. Trop large, mal défini, ce diagnostic de schizophrénie latente a été à l'origine des dérives aussi bien russes qu'américaines dans l'utilisation du diagnostic de schizophrénie (mais voir aussi Otto Gross plus bas).*

Comment se manifeste ce relâchement des associations ? Essentiellement par des troubles du cours de la pensée (évalués sur le discours).

Si on reclasse les manifestations proposées par Bleuler, 3 peuvent se ranger dans ce que nous nommerions à l'heure actuelle des troubles exécutifs : l'absence de but dans la construction du discours (trouble de la planification), pensées stéréotypées, persévérations (trouble de l'inhibition), "aptitude à se laisser détourner l'attention" (qui correspond au *Zerfahrenheit* de Hecker – déficit de l'attention exécutive).

Mais plus au cœur même du trouble, il décrit les anomalies des associations expérimentales :

*"C'est comme si les corrélations et les inhibitions auxquelles l'expérience a ouvert la voie avaient perdu une partie de leur importance. Les associations empruntent beaucoup plus aisément de nouvelles voies, et ne suivent plus le chemin tracé par l'expérience, c'est-à-dire la logique." (p. 447)*

Le test d'association expérimentale consiste à demander au patient de trouver un mot qui soit lié avec un mot cible. Ce dernier devient à son tour un mot cible pour générer une nouvelle association et ainsi de suite (un équivalent de nos tâches de génération). Bleuler pense que ce test n'est pas parasité par les troubles de la planification du discours. Il décrit plusieurs anomalies, qui, si elles peuvent s'observer à l'occasion chez des sujets sains, sont

quantitativement anormales chez les patients. De façon générale, le nombre d'associations est réduit, il y a une grande irrégularité des latences, une inconstance des associations (elles changent lorsqu'on repose les mêmes mots après un intervalle prolongé). Mais il n'y a pas qu'un défaut d'association, il y a aussi des excès à l'origine d'associations bizarres :

- Les associations par assonances.
- Les associations fortuites, souvent fournies par les circonstances (le patient énonce tout ce qu'il voit autour de lui).
- Les associations indirectes (l'association a grillé une ou plusieurs étapes intermédiaires non exprimées).
- Des persévérations.

L'explication de blocages à côté d'excès est donnée par Bleuler de la même façon que Wernicke l'avait fait avant lui : lorsqu'une chaîne associative est coupée, les associations suivent alors une autre chaîne (p.61).

Enfin, le flux des associations est anormal. Cela peut se traduire par une interruption plus ou moins abrupte du discours, c'est le barrage<sup>17</sup> ou le fading (manifestation comportementale – approche à la 3<sup>ème</sup> personne). Mais cela peut se manifester aussi dans le flux de la pensée. Comme l'arrêt s'accompagne d'une disparition de la pensée, il est vécu par le patient comme une soustraction de pensée (rationalisation d'un vécu phénoménologique – approche à la 1<sup>ère</sup> personne). Ces anomalies peuvent aussi se manifester lors d'une activité motrice ou d'une activité mnésique... Plus rarement, le flux peut s'accélérer, ou plusieurs flux peuvent coexister (bousculade de pensée<sup>18</sup>).

Curieusement, Bleuler n'a jamais décrit de "syndrome dissociatif". Celui-ci se conceptualise principalement sous la plume de Henry Ey (1900-1977), et correspond en grande partie aux symptômes fondamentaux (Ey 1955). La description est enrichie par d'autres apports, et

---

<sup>17</sup> Il distingue clairement le barrage de l'inhibition, mais pour lui, il n'y a pas de limites nettes avec le négativisme. Il observe en effet que le barrage survient plus fréquemment lorsque l'on touche à un complexe problématique. Ces barrages ne sont pas insurmontables (alcool, détournement de l'attention).

<sup>18</sup> Actuellement il s'agit de symptômes clairement classés dans la manie : "racing thoughts/flight of ideas" (fuite des idées) et "crowded thoughts". Pour les autres symptômes dissociatifs, nombreux sont ceux qui s'observent durant un état maniaque.



exclut l'essentiel de ce que nous appellerions aujourd'hui les symptômes négatifs inclus dans les symptômes fondamentaux. Le principe de regroupement de ce syndrome dissociatif à la française pourrait être l'ensemble des signes considérés comme secondaires à une "spaltung" (scission, dissociation, dislocation, discordance, désagrégation), et dans ce sens il va plus loin que Bleuler. Mais le syndrome dissociatif partage surtout avec les symptômes fondamentaux une caractéristique essentielle : le fait d'être présent en dehors des épisodes psychotiques. Plus curieusement il est dit aussi pathognomonique pour le diagnostic de schizophrénie (nécessaire et suffisant pour poser le diagnostic), ce qui plus prudemment, n'a jamais été affirmé par Bleuler. Une relecture critique de cette version de la pensée Bleulérienne n'est devenue réellement possible en France que depuis la traduction de l'œuvre princeps en ... 1993 !

Enfin, on peut relever que le manque de définition claire du concept de dissociation a fait que sa deuxième interprétation possible (scission entre les complexes à l'origine de la dislocation de la personnalité), est celle qui a prévalu dans la littérature américaine. On y parle de troubles dissociatifs (dissociative disorders) que la nosologie française classerait dans le registre de l'hystérie : le dédoublement de la personnalité, l'amnésie ou la fugue psychogène, les troubles conversifs etc...

### ***Les symptômes fondamentaux et accessoires***

#### ***1- Symptômes fondamentaux***

##### ***a) Fonctions élémentaires***

- i. Le relâchement des associations qui correspond pour l'essentiel à un trouble du cours de la pensée, peu éloigné de celui décrit par ses prédécesseurs (cf. encart sur les symptômes primaires).*
- ii. Anomalie des affects : pauvres, labiles, inadaptés. La pauvreté des affects est mise en avant, comme chez Kraepelin (abêtissement affectif), mais cela ne veut pas dire que le patient n'est plus capable d'en avoir. Pour*

*Bleuler il suffisait de toucher au bon complexe pour les voir se déchaîner chez un patient n'en ayant plus manifesté de longue date (p.92). Lorsqu'ils existent, ces affects sont très variables dans le temps, labiles, entraînant une versatilité apparente de l'humeur. Il n'y a pas d'homogénéité entre les idées et les affects exprimés (ce que Stransky appelle ataxie intrapsychique cf. plus loin) ou parfois les affects sont à la traîne par rapport aux idées exprimées.*

*iii. L'ambivalence (A) correspond à la présence simultanée de 2 idées pourtant logiquement mutuellement exclusives. Par exemple, un homme aime et hait sa femme (A. affective), veut et ne veut pas manger (A de la volonté ou ambitendance), dit être et ne pas être Mr X (A. intellectuelle).*

*iv. Normalité de la perception, de l'orientation, de la mémoire, de la conscience (au sens de l'éveil).*

*b) Fonctions complexes*

*i. L'autisme Bleulérien n'a qu'une lointaine parenté avec ce que nous nommons autisme actuellement. Il entend par autisme un trouble de l'adaptation à la réalité. Le patient développe un mode de pensée idiosyncrasique, sur lequel la logique et les contraintes du réel n'ont plus prise. De plus, les pensées du patient ne tournent plus qu'autour de ces "pensées autistiques" ce qui l'amène parfois à rester indifférent à l'environnement. Cette entité est actuellement morcelée entre le retrait des relations interpersonnelles et sociales et les idées délirantes résiduelles.*

*ii. L'attention active, qui correspond d'assez près à ce que nous entendons par attention exécutive, est altérée, tout particulièrement dans son maintien (trouble de l'attention soutenue).*

*iii. La volonté est décrite comme souvent déficiente (aboulie), parfois associée à de l'entêtement (persévération).*

*iv. Bleuler décrit la présence d'un trouble de l'intelligence, et souligne en quoi il est différent d'une démence. Certes, il partage avec la démence le fait d'être acquis et donc différent de l'idiotisme (congénital). Mais il n'existe aucun trouble majeur de la mémoire, et les performances sont inhomogènes (ce qui correspond en partie à la notion de discordance de Philippe Chaslin). Il reprend l'idée de Kraepelin en suggérant que le trouble découle pour beaucoup d'un défaut de volonté, d'intérêt ou d'affectivité. Mais Bleuler lui reconnaît aussi une part qui découlerait du relâchement des associations. Cette part a d'autant plus de probabilité de se manifester au cours d'une tâche, que le nombre d'associations nécessaires est important.*

## *2- Symptômes accessoires*

*Précisons-le à nouveau, le terme accessoire a uniquement trait au caractère transitoire de ces symptômes, et non à leur valeur diagnostique. En effet, Bleuler reconnaît qu'ils mènent souvent à la consultation en rendant impossible le maintien dans la famille, et qu'ils sont plus faciles à diagnostiquer que les symptômes fondamentaux.*

- a) Les erreurs sensorielles (illusions et hallucinations)*
- b) Les idées délirantes, qui sont à l'image de la pensée, c'est-à-dire sans cohérence, sans logique.*
- c) Les troubles accessoires de la mémoire avec la formation de faux souvenirs (illusions mnésiques, paramnésies), hypermnésie, lacunes mnésiques (de l'épisode d'exacerbation), épisode de déjà-vu, déjà-vécu. En revanche, absence de confabulation, c'est-à-dire de faux souvenir comblant une lacune mnésique.*
- d) Cortège de troubles organiques (instabilité et asymétrie pupillaire, troubles vasomoteurs, fragilité capillaire, variations pondérales, hypersialorrhée, hypersudation, oedèmes, contractions idiomusculaires ...)*

- e) *Symptômes catatoniques (catalepsie, stupeur, hyperkinésie, stéréotypies, maniérisme, négativisme, échopraxies, automatismes, impulsivité)*
- f) *Autres syndromes aigus : obnubilation, stupeur, états mélancolique, maniaque, catatonique, crépusculaire ... On y retrouve des éléments qui excluent actuellement le diagnostic de schizophrénie.*

### **Les symptômes primaires**

- *Le relâchement des associations*
- *Les états maniaques*
- *La tendance aux hallucinations*
- *Et certains signes physiques comme l'asymétrie pupillaire, les oedèmes, l'excitabilité musculaire, les anomalies capillaires.*
- *Enfin certains accès catatoniques*

*Soulignons ici une inadéquation importante entre la pensée de Bleuler et celle de Kraepelin : la présence d'éléments thymiques dans l'agrégation syndromique (manie). Alors que Kraepelin regroupait les tableaux psychotiques sous-tendus par un trouble thymique parmi les psychoses maniaco-dépressives, Bleuler était plus enclin à les ranger avec la schizophrénie. Cette approche se justifiait sans doute par la présence d'éléments dissociatifs dans l'excitation maniaque qu'il ne distingue pas de celle du schizophrène. C'est ce qu'il lui vaudra de la part de ses détracteurs la critique d'un retour à la grande psychose de Griesinger. La détermination d'une frontière entre schizophrénie et bipolarité pose encore problème actuellement, puisque sur le plan symptomatique, il est impossible de décrire deux groupes homogènes distincts (absence de point de rareté), et que sur le plan évolutif, certains patients passent d'une catégorie à l'autre.*

***La psychose hallucinatoire chronique : de l'importance de la notion de dissociation dans la nosologie européenne***

*Parmi les paraphrénies, la nosologie française isole une forme à début tardif, à prédominance féminine (7 femmes pour 1 homme), marquée par des hallucinations comme principal mécanisme du délire : la psychose hallucinatoire chronique<sup>19</sup>. Elle se différencie de la schizophrénie d'une part par l'absence de syndrome dissociatif (à la française) et d'autre part par l'évolution qui ne se fait pas vers un affaiblissement intellectuel ou affectif (pas ou peu de symptômes dit négatifs). Cette distinction n'est pourtant fondée sur aucune étude épidémiologique et il n'existe pas à proprement parler de critères diagnostics.*

*Indépendamment, en Angleterre, un trouble proche est décrit dès les années 50 sous l'appellation de "late paraphrenia", même si l'absence de "dissociation" n'est pas remarquée à l'époque. Ce n'est que récemment qu'un groupe Anglais vient de valider l'absence d'un trouble de la pensée formelle dans cette pathologie, qui se rapproche partiellement du syndrome dissociatif.*

*Jusqu'à présent ce trouble correspond aux critères DSM4 de schizophrénie dans la nosologie américaine. Mais certains reconnaissent une "late onset schizophrenia" comme une sous-catégorie sans doute différente de la schizophrénie du sujet jeune, et ils ont retrouvé les mêmes caractéristiques que celles qui sont observées dans la psychose hallucinatoire chronique et la "late paraphenia".*

<sup>19</sup> Ce vocable initié par Gilbert Ballet (1853-1916) en 1911 ne correspond pas à l'acceptation actuelle excluant la possibilité d'un syndrome dissociatif (contribution de De Clérambault ?). Il n'y a aucune étude de population en France, qui permette d'isoler cette entité clinique.

**Eugen Bleuler (1857-1940) : formation et influences.**

*Bleuler est né et mort à Zollikon près de Zurich. Il est peu probable qu'il fut l'élève de Wilhelm Wundt lors de son passage à Zurich en 1874 comme l'ont suggéré Ranher et al. dans l'article introductif à la traduction française du chapitre de Bleuler. En tout cas son influence directe ne semble pas avoir été reconnue comme marquante pour Bleuler puisqu'il ne le cite jamais. De plus Bleuler effectue d'abord ses études de psychiatrie à Berne et à Paris, où il est l'élève de Jean-Martin Charcot (1825-1893) et Valentin Magnan (1835-1916), puis à Londres et à Munich (bien avant que Kraepelin n'occupe la chaire de psychiatrie). En mai 1885, Auguste Forel (1848-1931) l'engage en qualité d'assistant, et le recommande ensuite au gouvernement de Zurich comme directeur de l'asile de la Rheinau. En 1898, Bleuler succède à Forel comme titulaire de la chaire de psychiatrie à Zurich et comme directeur de la clinique universitaire du Burghölzli que Forel avait humanisé. Bien qu'il soit très proche de Forel et en parti formé par lui, Bleuler n'emprunte pas son approche organiciste. Pourtant Forel est un remarquable neuroanatomiste de l'école viennoise de Théodor Meynert (1833-1892) et est le codécouvreur de la théorie du neurone avec His. Alors que les deux noms sont cités par Ramon y Cajal, l'histoire ne retient que His.*

*Bleuler s'oriente vers la psychanalyse, il s'ouvre aux théories de Freud et encourage ses assistants à faire de même (Carl-Gustav Jung, Karl Abraham ...). Néanmoins cette influence se limite à l'analyse du contenu des délires (p. 491 à 547 de la traduction française), mais ne s'étend pas au trouble fondamental du relâchement des associations. Bleuler utilise les tests d'associations provoquées comme instrument de recherche, mais moins sous la forme d'association libre (Freud 1895) que sous la forme d'association de mots déjà proposée autour de 1883 par sir Francis Galton (1822-1911) – cousin de Charles Darwin (1809-1882). Pour autant il ne mentionne pas de paternité à ses approches, comme s'il avait plus été influencé par la pensée de l'époque que par un auteur en particulier. Cela ne l'empêche pas de reconnaître dans son analyse un fort héritage conceptuel avec les associationnistes. Il faut dire qu'en Allemagne la vision de la maladie était de cette nature, puisqu'on peut citer de multiples travaux antérieurs faisant référence au même concept autour de la démence*

*précoce. En dehors de Hecker, Wernicke, et Kraepelin, citons la notion de pensée dissociative (Ziehen), de dysharmonie intrapsychique (Urstein) ou d'ataxie intrapsychique (Stransky).*

*Enfin la petite histoire prétend que son intérêt pour cette maladie, pourrait être lié au fait que sa sœur en était atteinte.*

### La folie discordante

Pour trouver en France une conception définie par une caractéristique unique, il faut attendre Philippe Chaslin (1857-1923), qui publie en 1912 "Eléments de sémiologie et clinique mentales". Le chapitre XIII sur le "groupe provisoire des folies discordantes" résume la nosologie française actuelle, puisqu'elle en découle très directement. Il reprend le remembrement de Kraepelin qu'il justifie par un syndrome central : la discordance (Chaslin 1912). Si on retrouve l'idée de dépasser l'approche descriptive par une approche centrée sur un signe pathognomonique, en revanche, on est loin d'une conceptualisation aussi poussée que celle de Bleuler. Comme il le dit lui-même, il n'est pas question de définir une construction nosologique, mais simplement un "type clinique". La discordance y est définie comme la dysharmonie entre les symptômes. Il n'y a pas de modèle du fonctionnement mental derrière cette idée de discordance, mais simplement le ressenti du médecin confronté à ces troubles : rien n'est cohérent. On retrouve par ailleurs deux notions, déjà présentes chez Stransky dont il cite l'ataxie intrapsychique :

- Un désaccord entre les capacités réelles et celles dont le patient fait preuve dans la vie de tous les jours. Ainsi tel malade se comporte comme un dément alors qu'un test formel de la mémoire et des autres fonctions permet de les retrouver intactes, voire même performantes, permettant de résoudre un problème compliqué.
- Une incompatibilité entre les idées, les sentiments et les actes donnant à l'ensemble un aspect contradictoire, incohérent (seule composante qui semble avoir gardé le même sens de nos jours). Cette idée n'était pas nouvelle, puisque François Leuret avait déjà fondé une nosographie sur le critère d'incohérence en 1834 (Leuret 1834).

Cela peut être vu comme une extension du concept d'ambivalence de Bleuler à l'articulation sentiment/pensée/comportement.

Cependant par rapport à Stransky, il reste descriptif, et ne reprend pas le concept "physiopathologique". À côté de l'hébéphrénie, de la folie paranoïde, et de la folie discordante motrice (ou catatonie), il ajoute la folie discordante verbale où prédominent les troubles du langage (en fait pour beaucoup des troubles du cours de la pensée). Cette forme correspondrait au sous-type désorganisé de la CIM10 ou du DSM4. Enfin il isole une forme de folie hallucinatoire systématisée pour laquelle, il ne rapporte pas de discordance, ce qui pourrait correspondre à ce que la nosologie française nomme aujourd'hui la psychose hallucinatoire chronique.

### ***Les faiblesses du modèle nosologique***

*La schizophrénie ne demeurera sans doute pas sous sa forme actuelle. Nombre de questions historiques restent d'actualité. Ainsi certains proposent d'intégrer systématiquement une composante affective dans la dimension de la maladie, ce qui était déjà la conception de Griesinger. Or c'est ce que Kraepelin a tenté de séparer avec tant d'insistance (bien qu'il ait fini par admettre la possibilité de formes mixtes affectives et schizophréniques). Bleuler intègre l'épisode maniaque dans sa description de la maladie et lui attribue le statut de symptôme primaire. Cette réflexion est, pour beaucoup, alimentée par l'observation d'une composante affective de tonalité maniaque dans les phases psychotiques de la pathologie. Il y a aussi les formes intermédiaires entre psychoses affectives et schizophréniques (le trouble schizo-affectif) qui sont de diagnostic parfois aussi fréquent que celui de schizophrénie en fonction des critères utilisés (CIM10 ou DSM4). Rappelons qu'un patient initialement diagnostiqué de schizophrénie voit cette étiquette changer 2 ans plus tard dans 20 % des cas, et souvent pour un diagnostic de trouble schizo-affectif. De plus les antécédents familiaux de schizophrènes comportent un nombre anormalement élevé de troubles affectifs et inversement, comme si certains facteurs de vulnérabilité étaient partagés, ce que confirment de nombreux gènes de susceptibilité. L'hypothèse la plus économique admet une interaction multiplicative entre les deux*



*diathèses, l'une favorisant l'éclosion du processus morbide de l'autre, expliquant le continuum que l'on observe entre les deux. C'est un problème pour la construction du syndrome qui a sous-tendu l'élaboration de la maladie, la dissociation, car il peut s'observer tout autant dans la schizophrénie que dans l'épisode maniaque. Même si certaines caractéristiques diffèrent, lorsque les deux coexistent, il est très difficile, si ce n'est impossible, de faire la part des choses. Or ils coexistent très souvent lors des épisodes psychotiques. Et s'il faut attendre la sédation de celui-ci pour juger de la part ayant trait à la seule schizophrénie, alors les patients qui en souffrent ne sont pas légion.*

*Si la schizophrénie n'est sans doute pas une catégorie distincte du trouble bipolaire, elle ne l'est pas non plus clairement par rapport à la normalité. Il semble en effet exister un continuum de la normalité à la maladie. Le DSM4 comprend un certain nombre de pathologies qu'il est possible de rattacher au concept du trouble. On parle du spectre de la schizophrénie. Il regroupe outre la schizophrénie elle-même, les troubles schizo-affectifs (cf. plus haut), les troubles schizophréniformes et psychotiques brefs (symptômes proches de ceux d'un épisode psychotique de la schizophrénie, mais de durée brève) et la personnalité schizotypique. Parmi les critères communs, on retrouve les idées délirantes et les hallucinations, mais aussi le trouble de la pensée formelle.*

*Se pose également la question d'une recatégorisation des formes catatoniques. En effet, un suivi longitudinal de ces formes montre que l'évolution ne recouvre pas fréquemment une évolution schizophrénique, avec parfois une récupération pleine et entière. C'est en particulier le cas d'une forme familiale de catatonie récidivante avec intervalle libre.*

*Pour terminer, il est bon de rappeler que nous ne disposons pas de critères diagnostic pour un trouble schizophrénique évoluant sur la vie entière. Nos critères sont adaptés à ce que nous voyons : un épisode. Ainsi la CIM10 ou le DSM4R, définissent un épisode de type schizophrénie, mais ne définissent pas une entité qui serait une pathologie sur la vie entière.*

*Ce n'est pas sans poser quelques problèmes, ainsi il n'est pas rare d'avoir des patients ayant présenté un épisode caractérisé de schizophrénie en plus d'un épisode dit maniaque et d'un épisode dit dépressif.*

## **Le trouble de l'intégration fonctionnelle comme physiopathologie de la schizophrénie : "Dementia sejunctiva" et "intrapsychic ataxia".**

Wernicke n'a pu parler de sejonction pour la schizophrénie puisque le concept de la maladie n'existait pas. Se répondant mutuellement à leurs articles dans "Neurologisches Centralblatt" de 1904, 2 auteurs ont proposé une conception "physiopathologique" de ce trouble à l'époque où il s'appelle encore "dementia praecox". Elle repose sur un trouble de l'intégration fonctionnelle, soit diffus (cf. Gross), soit focalisé ou au moins partiel (cf. Stransky).

Le premier article est celui d'Otto Hans Adolf Gross, "Über Bewusstseinszerfall" ("Sur la désintégration de la conscience"). Son contenu fait réagir Stransky dont la réponse publiée dans le même journal ("Zur Auffassung gewisser Symptome der Dementia praecox" – "Vers une compréhension de certains symptômes de la démence précoce"), a pour effet de faire mûrir la conception de Gross dans son intervention sous le titre de "Dementia sejunctiva".

Gross rapproche l'idée de sejonction de celle des ruptures des associations auxquelles il a été initié par Bleuler et son équipe. Ainsi la schizophrénie correspondrait à un trouble de la conscience d'un type particulier, secondaire à l'atteinte de plusieurs voies associatives (fibres blanches) qui se manifesterait par un dysfonctionnement simultané de plusieurs séries d'associations (Gross 1904a; Gross 1904b). À l'inverse de Wernicke qui ne conçoit qu'une seule série associative (l'arc réflexe psychique), Gross considère qu'à chaque instant dans le cerveau, il existe plusieurs flux d'associations, qu'un processus de synthèse arrive à regrouper pour ne présenter qu'un ensemble cohérent d'où l'apparente unité de la conscience. Ainsi, la schizophrénie serait une pathologie des mécanismes entretenant cette cohérence entre plusieurs flux associatifs.

**Hans Otto Gross (1877-1920)**

*Gross était autrichien. À l'inverse de son père, policier et inventeur de la méthode dactyloscopique en criminalistique, Hans est une personnalité excentrique. Son orientation politique vers l'anarchisme lui vaudra bien des déboires, et en particulier d'être mis au ban de la société psychanalytique naissante alors qu'il en est un des pionniers. Il exerce la psychiatrie, mais ce n'est pas ainsi qu'il connaît Bleuler. En effet, c'est en tant que patient qu'il entre au Burghölzli en raison de sa toxicomanie. Il y est soigné par Carl Gustav Jung qui le considère comme un schizophrène, mais peut-être faut-il reconnaître là un des débordements du diagnostic. En effet, dès 1903 au sein de l'équipe du Burghölzli, Otto Diem pose le diagnostic de schizophrénie devant les seuls symptômes de trouble du caractère et de l'insertion sociale, préfigurant la schizophrénie des "dissidents" ("Die einfach demente Form der Dementia praecox (Dementia simplex)" Archiv für psychiatrie vol 37, 1903, p. 111-186). L'anarchiste qu'est Gross a donc toutes les chances d'être affublé de ce diagnostic. Il n'est pas fait mention d'épisode psychotique, mais sa vie de bâton de chaise, s'achève en 1920 à Berlin. Il est retrouvé dans la rue mourant de faim et de froid et est emporté quelques jours plus tard par une pneumonie. Un parcours qui n'est pas sans rappeler la maladie, quoi qu'un diagnostic actuel de bipolarité soit plus probable.*

Erwin Stransky (1877-1962), est un auteur qui se situe entre la neurologie et la psychiatrie. Dans "Zur Auffassung gewisser Symptome des Dementia praecox" ("Vers une compréhension de certains symptômes de la démence précoce"), publié en 1904, discutant le cas d'un patient, il met en avant les deux composantes de ce que Chaslin appellera plus tard, la discordance. Il remarque tout particulièrement qu'il s'agit moins d'une disparition des affects que de leur caractère inapproprié, inadapté au contenu de la pensée (Stransky 1904). Il parle d'une perte de la cohérence interne, d'un trouble de la coordination intrapsychique (ou ataxie intrapsychique). Il semble limiter le processus (au moins pour l'explication de la discordance), à une perte de la cohérence entre le noo-psychique (les fonctions cognitives)

et le thymo-psychique (les émotions). La parenté d'idée est suffisante pour qu'il discute la différence avec la sejonction (surtout que l'article de Gross précède le sien – cf. plus bas) : il ne s'agit pas pour lui d'un trouble de la conscience, et la scission ne se fait pas entre toutes les activités noo-psychiques comme pour Wernicke. De plus, ce dernier n'avait pas intégré pleinement l'humeur, les émotions et les affects dans son modèle. Parmi les autres symptômes qui, selon lui, pourraient découler de ce trouble, il cite l'attention, qui n'est pas absente, mais irrégulièrement maintenue (ce qu'on appellerait à présent un trouble de l'attention soutenue).

## **2<sup>ème</sup> partie**

### ***La renaissance du concept à l'orée du XXI<sup>e</sup> siècle.***

#### **Pourquoi un siècle de silence ?**

La psychiatrie du milieu du XX<sup>ème</sup> siècle a été essentiellement marquée par les concepts psychogénétiques de la psychanalyse ou par celui de la boîte noire du comportementalisme. L'arrivée des neuroleptiques et la découverte de leur action sur les voies dopaminergiques ont relancé la recherche vers une orientation biologique. S'inscrivant dans ce programme, les chercheurs se sont saisis de l'instrument que constitue la neuropsychologie cognitive dans l'espoir d'affiner la description des troubles et d'isoler, si possible, la fonction déficiente. Mais le modèle lésionnel neurologique s'adapte mal aux troubles observés, aussi certains proposent de nouveaux modèles inspirés des avancées des neurosciences.

#### **Contexte scientifique**

Le XX<sup>e</sup> siècle voit l'individualisation de la psychologie comme discipline à part, un niveau de description qui n'a plus grand-chose à voir avec celui des descriptions physiologiques. De plus, l'associationnisme, sans doute trop emprunt de phénoménologie, a cédé le pas à des démarches et des concepts différents. L'un des plus influents est le courant de la psychologie cognitive, qui cherche à isoler les fonctions élémentaires permettant de résoudre des problèmes logiques par la représentation et la manipulation de symboles. À l'origine, l'ambition était de pouvoir implémenter ces fonctions sur une machine (l'ordinateur). Cependant les concepts et les méthodes sont également empruntés par ceux qui s'intéressent à la façon dont ces opérations sont implémentées au niveau du cerveau fondant ainsi la neuropsychologie cognitive. Les concepts découverts par les "graph-maker"

du XIX<sup>e</sup> et de l'orée du XX<sup>e</sup> siècle (Wernicke, Liepmann etc...) sont reformulés quasiment sans changement. Ainsi on identifie les troubles liés à une lésion corticale et ceux qui sont liés à une atteinte de la substance blanche, ce que l'on nomme la déconnexion. Seule la notion d'association disparaît sans être véritablement remplacée par d'autres processus. L'idée de connectivité est donc assez proche des conceptions cognitivistes du fonctionnement de l'esprit.

Mais quelques dizaines d'années plus tard et quelques systèmes experts en plus, force est de constater l'échec du programme cognitiviste. Cela donne le signal de départ au développement d'un nouvel axe de recherche qu'on pourrait appeler "l'étude des systèmes complexes", des systèmes émergents ou auto-organisés comme les réseaux neuromimétiques et les systèmes dynamiques...

Bien que ce courant ait en fait vu le jour avec le courant cognitiviste, il n'a été développé que par quelques précurseurs. On date cette orientation préférentielle pour la logique formelle à la parution de l'ouvrage de Minsky et Papert en 1969 . En effet, cet article est interprété comme l'illustration de l'impossibilité qu'il y a à reproduire le fonctionnement de l'esprit à partir de la simulation d'une assemblée neuronale. À l'époque, une fonction comme la reconnaissance de stimuli est considérée comme simple. Or le meilleur système neuromimétique maîtrisé à l'époque, le perceptron, présente de graves défauts dans ce domaine. Ce que ces auteurs ont réellement démontré, c'est qu'un tel système n'est pas capable de reconnaître des objets similaires mais présentés différemment par rapport au détecteur par simple translation ou rotation (invariance du point de vue). Plutôt que de conclure à l'insuffisance du perceptron comme modèle, il semble que cet article ait eu pour effet de stopper toute recherche dans cette direction pour se réorienter vers les systèmes à logique formelle.

Quelques dizaines d'années plus tard, le problème de la fonction supposée simple de reconnaissance s'est avéré être la pierre d'achoppement des systèmes experts. Toute solution pour faire face à cette difficulté prend donc de l'importance. La recherche sur les

perceptrons reprend, mais c'est surtout l'arrivée de nouveaux algorithmes, d'abord les verres de spin en 1981, inspirés de la physique, mais surtout l'algorithme de rétropropagation du gradient d'erreur en 1985, qui relancent ce domaine de recherche. La démonstration de leur efficacité dans la reconnaissance a un impact important car il s'agit de systèmes composés d'unités aux propriétés simples, dans lesquels aucune règle explicite n'a été implémentée (à l'inverse des systèmes experts). Ils s'avèrent capables de faire émerger une fonction nouvelle par simple apprentissage. Cette notion d'émergence remonte à 1925 (Broad 1925), mais ce sont les réseaux neuronaux (et les automates cellulaires) qui vont en offrir la plus brillante illustration. On comprend par émergence, l'occurrence de propriétés nouvelles que n'ont pas les éléments d'un ensemble. Cela existe déjà dans les systèmes physiques : certaines propriétés de la matière ne peuvent pas se déduire de la connaissance que l'on a de ses constituants élémentaires.

Grâce au développement de la puissance informatique, les années 1990 voient émerger un nouvel axe de recherche avec les réseaux neuromimétiques. Il s'agit de simuler des systèmes les plus proches possible des systèmes biologiques. Leur objectif n'est plus de réaliser une fonction difficile à programmer de façon formelle, mais d'étudier la dynamique d'un système mimant le biologique, en faisant varier certains paramètres.

Cela a peu d'impact sur l'approche des sciences cognitives, malgré les remarques de quelques précurseurs comme Francisco Varela qui dès 1988 enregistre ces changements et plaide pour une refonte du programme de recherche des sciences cognitives (Varela 1997).

En revanche, cela n'est pas sans influencer la neurophysiologie. Jusque dans les années 80, la quasi-totalité des recherches s'intéresse à la réactivité d'un neurone lors de la présentation d'un stimulus. Pour étudier des ensembles (au moins 2 neurones), il faut d'abord développer des techniques d'enregistrement adaptées. Walter Freeman avec l'électrocorticographie, Reinhard Eckhorn avec les champs de potentiels locaux, puis Moshe Abeles ou Charles Gray et Wolf Singer avec l'activité multi-unitaire ont apporté les premiers outils, puis les premiers résultats. La théorie qui domine est celle des synchronies.

Elle a l'avantage d'être simple et d'offrir une solution à certains problèmes liés à la perception. Il en est ainsi du problème de la superposition ou de celui que l'on considère comme lié, le problème de liaison. D'autres hypothèses sont proposées, reposant souvent sur les théories du chaos ou des catastrophes, parfois ardues et à faible valeur explicative, ce qui a sans doute nuit à leur diffusion.

### ***Le problème de superposition et le problème de liaison***

*Lorsque nous percevons une scène visuelle constituée de plusieurs objets, chacun va être décodé par de nombreux sous-systèmes traitant de caractéristiques différentes : couleur, forme etc... Comment le cerveau parvient-il à réattribuer correctement forme et couleur à chacun des objets sans que la couleur de l'un soit attribué à la forme de l'autre (conjonction illusoire) ? Von der Malsburg (1981) propose que les neurones traitant chaque objet, au sein de chaque sous-système, travaillent sur un même rythme, se synchronisent. Ceux qui déchargent au temps  $t$  traitent de l'objet A, ceux déchargeant au temps  $t+1$  traitent de l'objet B etc... Cette solution est loin d'être convaincante à elle seule en ce qui concerne la superposition, en revanche elle est considérée encore aujourd'hui comme une solution élégante au problème de liaison : comment les neurones A et B savent qu'ils traitent du même objet ?*

**La disconnectivité comme version moderne de la sejonction pour la schizophrénie.**

### Les conceptions anatomiques des troubles de la connectivité

La réémergence de l'idée d'une anomalie de la connectivité dans la schizophrénie ne s'inspire pas à l'origine des considérations théoriques en neurosciences, mais plus prosaïquement des observations issues des études anatomopathologiques. Ralf Hoffman est frappé par l'absence de description d'une perte neuronale dans la schizophrénie, malgré un



grand nombre de travaux constatant une diminution de la substance grise. Ce fait est pourtant connu depuis longtemps. Rappelons qu'au congrès de Genève de 1926 Bleuler considère ces lésions comme pratiquement proportionnelles à la gravité des symptômes primaires. A la fin des années 80, Hoffman fait alors l'hypothèse que le problème doit se situer au niveau des connexions entre neurones. À la même époque, il s'intéresse aux travaux sur l'élagage synaptique . Pour un cortex donné, on observe à une époque particulière de la maturation normale, la disparition d'un grand nombre de synapses. Cette époque est fonction du cortex concerné et se situe autour de l'enfance ou de l'adolescence. Hoffman y voit la raison de l'apparition de la maladie chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Pour lui, il s'agit d'une réduction quantitative de connectivité, qui touche un grand nombre si ce n'est tous les circuits, mais insuffisante pour parler d'une véritable déconnection. Il tente alors d'expliquer l'apparition de certains symptômes qui pourraient être liés à cette réduction du nombre de synapses. Son intérêt se porte sur les hallucinations. Il tente de simuler l'effet d'un élagage excessif sur un réseau de neurones (perceptron multicouche – ). Celui-ci est entraîné à reconnaître certains codes binaires, qui modélisent la parole. Une fois l'entraînement terminé, il enlève progressivement un nombre croissant de connexions non pas au hasard, mais en n'enlevant que celles dont le poids synaptique est le plus faible<sup>20</sup>. Il observe qu'initialement l'élagage favorise la reconnaissance des codes binaires, comme ce serait le cas dans le cortex lors de sa maturation. Mais au-delà d'un certain point, apparaissent des erreurs de reconnaissance, ce qui signifie que le réseau commence à dysfonctionner<sup>21</sup>. Enfin en enlevant encore quelques synapses, apparaissent des reconnaissances en l'absence de signal d'entrée, ce qui simulerait des hallucinations<sup>22</sup>.

<sup>20</sup> Le poids synaptique correspond à l'influence d'un neurone A sur un neurone B. S'il est fort, A est déterminant dans l'activité de B, et inversement s'il est faible. En pratique Hoffman a aussi introduit une variable de distance pour la détermination des connexions à supprimer.

<sup>21</sup> Un trouble de la reconnaissance de la parole de l'autre n'était pas connu dans cette pathologie. C'est suite à ces observations sur des réseaux neuronaux que Hoffman le recherche en comparant patients hallucinés, patients non-hallucinés et témoins. Seul les patients hallucinés présentent un déficit de reconnaissance de la parole masqué par du bruit.

<sup>22</sup> Quelques années plus tôt, en 1986, Hoffman a postulé que les hallucinations sont secondaires à la désorganisation. Pour lui, cette désorganisation serait responsable de la déformation du discours intérieur jusqu'à ce que la différence avec l'intention du sujet soit telle que ce dernier finisse par ne plus le reconnaître comme sien. C'est cette absence de reconnaissance de soi qui ferait attribuer ce discours intérieur déformé à une influence étrangère. Il est intéressant de remarquer que cette hypothèse permet de réduire encore le nombre de symptômes primaires proposé par Bleuler, puisque

Hoffman ne précise pas si le déficit synaptique préexiste et ses effets simplement démasqués par un élagage normal ou si c'est l'élagage qui est anormalement intense.

C'est à nouveau des observations anatomo-pathologiques qui inspirent Daniel Weinberger dans une série de publications débutant en 1991 (Weinberger 1991; Weinberger 1993; Weinberger 1995). Son point de départ est celui de l'observation d'anomalies de la lamination corticale telles qu'elles sont rapportées au niveau du cortex entorhinal ainsi qu'au niveau du cortex préfrontal. Bien que les observations soient assez différentes, il fait l'hypothèse qu'elles procèdent toutes de la même anomalie de migration neuronale autour du second trimestre de la grossesse. C'est surtout l'anomalie préfrontale qui retient son attention et il fait l'hypothèse de l'implication physiopathologique du trouble de la connectivité intra-frontale. Il précise cette idée en 1995 en proposant le terme de "dysconnectivité" (*dysconnectivity* – avec un 'y') pour signifier qu'il ne s'agit pas d'une anomalie quantitative (déconnexion = *disconnectivity* – avec un 'i'), mais d'une anomalie qualitative des connexions, les neurones ne contactant pas les bonnes cibles. Ces anomalies seraient à l'origine d'une mésinformation et non d'un déficit d'information, ce qui le démarque de Hoffman.

Autre point de différence par rapport à Hoffman, il envisage cette anomalie de connectivité dans un modèle dit neurodéveloppemental. Ce dernier suppose que les lésions sont congénitales (encéphalopathie fixée), même si les manifestations cliniques sont tardives. Pour en démontrer la possibilité, il s'appuie sur le modèle de Barbara Lipska dans lequel une lésion excitotoxique de l'hippocampe ventral d'un rat nouveau-né entraîne l'expression retardée (après le 35<sup>ème</sup> jour post natal) d'anomalies au niveau de certains indices comportementaux, indices classiquement utilisés pour le screening thérapeutique de la schizophrénie (exagération du comportement exploratoire sous amphétamine, diminution de l'effet cataleptique des neuroleptiques, augmentation des stéréotypies sous apomorphine, diminution de l'inhibition par le prepulse). Qui plus est, l'application de la même procédure

---

l'hallucination devient secondaire à un concept proche du relâchement des associations.

lésionnelle chez un rat adulte n'entraîne pas de déficit aussi marqué<sup>23</sup>, donnant à penser qu'une atteinte très précoce jouerait même un rôle spécifique.

Pour montrer qu'un trouble de la connectivité intra-frontal peut entraîner les symptômes d'une schizophrénie, il rappelle que la leucoencéphalopathie métachromatique peut ressembler à s'y méprendre à une schizophrénie. Or cette leucoencéphalopathie liée, à un trouble métabolique héréditaire<sup>24</sup> est la seule dont la prédominance des foyers de démyélinisation est en position sous-frontale. Cet exemple est assez surprenant si on considère que pour cet auteur c'est la présence de contacts synaptiques anormaux qui seraient le point crucial et non un déficit synaptique. En effet, cette pathologie est responsable initialement de retards de conduction, puis de véritables blocages de la conduction axonale, mais sans erreur de cible.

Enfin, Weinberger suppose que si l'atteinte est parfois diffuse, c'est la localisation frontale et entorhinale qui feraient le lit des symptômes. Cependant la seule conséquence qu'il développe est l'altération de la mémoire de travail qui reposerait pour lui sur la connexion entre cortex frontal et entorhinal. Il donne dès 1995 une dimension fonctionnelle à sa "dysconnectivity" en citant les travaux de l'équipe de Londres (cf. ci-après). Il suppose pour cela que ce qu'ils ont observé entre le cortex frontal et les régions temporales externes s'applique aussi entre le cortex frontal et parahippocampique.

Ainsi sur le plan anatomique émergent des idées différentes, non nécessairement exclusives. Les auteurs se rejoignent sur un trouble de la connectivité anatomique, mais celui-ci peut être quantitatif et/ou qualitatif, acquis et/ou congénital.

---

<sup>23</sup> Des observations non entachées des problèmes liés à la barrière de l'espèce auraient pu être avancées. En effet, chez l'homme, une lésion frontale a très peu de manifestation si elle survient chez l'enfant. Pendant plusieurs années, aucun déficit ne peut être observé ou même mis en évidence par des tests. Ce n'est qu'à l'adolescence que des troubles du comportement émergent et qu'un écart se creuse à certains test par rapport aux sujets normaux.

<sup>24</sup> Anomalie du métabolisme des sulfatides liée à un déficit en aryl sulfatase A.

### Les conceptions fonctionnelles des troubles de la connectivité

Face à cette conception anatomique de la disconnectivité, émerge de façon quasi indépendante et sur la base d'observations différentes, l'idée d'une disconnectivité fonctionnelle.

Celle-ci aurait pu émerger bien plus tôt, avec les premières études EEG en cohérence dès 1978 . Cependant, les premiers articles ne sont pas clairs sur les intentions de leurs auteurs. Ces derniers semblent avoir utilisé cette approche à titre exploratoire pour trouver un marqueur électrophysiologique de la maladie plutôt que guidés par une hypothèse a priori. La démarche s'assimile donc plus à celle qui a conduit à l'utilisation d'autres marqueurs comme la P300. Mais il faut reconnaître qu'à cette époque, le problème de la connectivité n'est pas encore (ré-) évoqué.

Encore une fois, c'est Ralf Hoffman qui dès 1991 recherche explicitement un déficit de connectivité fonctionnelle lié à la maladie, bien qu'à l'époque le terme ne soit pas encore utilisé. En fait, il utilise la cohérence comme mesure de synchronisation, en s'inspirant de l'idée popularisée par Singer et coll. qui propose que la synchronisation neuronale est le support d'un comportement neuronal cohérent. L'hypothèse de Hoffman est un déficit de connectivité fonctionnelle, en lien avec l'élagage synaptique. Il demande donc à ses sujets d'effectuer une tâche d'attention soutenue qu'il contraste avec une situation de repos, et mesure la cohérence dans plusieurs bandes de fréquence. Il fait état d'une diminution de la cohérence relative à 10 Hz entre le cortex frontal et les régions temporales ou occipitales . Il cite en faveur de son hypothèse d'un trouble de la maturation corticale, la corrélation entre le déficit de cohérence relative et l'âge des patients (tous non traités). Malheureusement, il ne poursuit pas plus avant dans cette voie de recherche.

C'est avec l'imagerie fonctionnelle en PET tout d'abord que de nouvelles tentatives émergent. S'il est vrai que des observations rapportant des anomalies de corrélation entre régions sont rapportées antérieurement, une véritable conceptualisation ne naît qu'avec

l'apport théorique de Karl Friston, qui adapte des concepts électrophysiologiques à l'imagerie tomographique. Il propose que la corrélation d'activité entre voxels corresponde à ce qu'en électrophysiologie on nomme "connectivité" (entre neurones). Cette connectivité fonctionnelle est donc proportionnelle pour lui au degré de corrélation qu'il y a entre deux aires.

En 1995, son collègue Chris Frith observe lors d'une tâche de génération de mots en PET que l'activité du gyrus temporal supérieur est diamétralement opposée entre témoins et patients : les premiers désactivent cette région alors que les seconds l'activent. Par ailleurs, les deux groupes activent leur cortex préfrontal gauche. Enfin cet excès d'activation du cortex temporal externe est proportionnel à l'activation du cortex frontal alors que la proportion est inversée chez les témoins. Chris Frith met en cause un défaut de désactivation du cortex sensoriel par une mauvaise réafférence en provenance du cortex frontal (théorie du déficit de la décharge corollaire). De façon complémentaire, Friston et Frith interprètent cette inversion de corrélation entre les deux aires comme une anomalie de communication entre ces deux régions, ce qu'ils nommeront plus tard connectivité fonctionnelle . Curieusement, dans leur étude, les patients présentaient une augmentation de corrélation par rapport aux témoins, ce qui en toute logique aurait dû être interprété comme une augmentation de connectivité. Encore aurait-il fallu préciser que le lien entre corrélation et connectivité ne vaut que pour des mesures effectuées chez un même sujet, pas entre plusieurs sujets. Qu'importe, c'est sur ce quiproquo que l'idée d'un trouble de la connectivité fonctionnelle dans la schizophrénie émerge et qu'il séduit, alors qu'il n'est que pauvrement étayé à l'époque.

Enfin il faut encore citer Nancy Andreasen, dont l'hypothèse émise pour la première fois en 1996, ne prend réellement corps que dans son article de 1999 . Son raisonnement part de ses résultats d'imagerie fonctionnelle en PET. Elle constate que les régions frontales, thalamiques et cérébelleuses sont presque constamment différentes entre témoins et patients quelle que soit la tâche effectuée (rappel d'histoire, de liste de mots, repos etc...).

Ces anomalies sont essentiellement des réductions d'activité, sauf dans les premiers épisodes où le cervelet est hyperactif. En conséquence, elle postule que le trouble implique une boucle rétroactive cortico-cérébelleuse passant par le thalamus, ayant pour manifestation, une "dysmétrie" cognitive ("cognitive dysmetria"). Elle la définit comme une perte de la coordination fluide des séquences d'activités motrices et de la pensée. Chez les patients, cette incoordination résulterait d'une mauvaise organisation temporelle des séquences mentales<sup>25</sup>. Elle propose d'en faire l'équivalent d'un symptôme primaire Bleulérien d'où découlerait l'atteinte de l'attention exécutive (mauvais filtrage des informations pertinentes, erreurs d'attribution de source à l'origine des hallucinations) et d'un trouble du monitoring (désorganisation de la parole ou de la pensée)<sup>26</sup>.

Elle parle de "misconnectivity" entre les régions frontales, thalamiques et cérébelleuses, et non de "dysconnectivity" ou de "disconnectivity". Sans doute pour se démarquer, mais sans préciser la différence. La confusion s'installe lorsqu'elle emploie le mot "misconnection" pour mettre en avant une anomalie de connexion... entre des associations ! Elle ne semble pas sous-entendre qu'il s'agit d'une anomalie de connectivité fonctionnelle. En effet, elle ne réalise aucun test pour étayer cette hypothèse comme des corrélations d'activité entre régions. En fait, selon son opinion, il suffit qu'il y ait l'atteinte de l'un ou l'autre des éléments du réseau pour entraîner le trouble. Elle avance ainsi des éléments en faveur d'une atteinte cérébelleuse, thalamique ou frontale. Autrement dit, on est loin d'un fonctionnement en réseau, mais plutôt face à une fonction dont les substrats anatomiques seraient distribués, une sorte de localisationnisme multiple.

## **De la disconnectivité au trouble de l'intégration fonctionnelle**

---

<sup>25</sup> Il est curieux qu'elle ait choisi le terme de dysmétrie plutôt que celui d'ataxie pour qualifier cette incoordination. En effet, cette incoordination se traduit exactement par le terme d'ataxie, alors que dysmétrie a un sens radicalement différent et sans rapport direct avec ce qu'elle décrit. Si cela évite de rappeler qu'Erwin Stransky parle d'ataxie psychique quelques 92 ans plus tôt, il y a aussi le fait que le terme d'ataxie ne pointe vers aucune région cérébrale en particulier. Il est en effet utilisé aussi bien pour l'incoordination cérébelleuse que l'incoordination visuo-motrice liée aux atteintes pariétales. Or peut-être cherche-t-elle à attirer l'attention sur le rôle du cervelet.

<sup>26</sup> Sur la base de son modèle, elle fait la prédiction d'une réduction des performances dans les tâches de perception et de discrimination temporelle.

Le dernier pas est franchi sur le plan de la théorie neurobiologique comme sur le plan de son application à la schizophrénie par la même personne : Giulio Tononi. Italien d'origine, psychiatre, il travaille entre 1992 et 2002 au sein de l'institut de neurosciences de La Jolla en Californie, dirigé par Gerald Edelman. Il porte son intérêt au corrélat neuronal de la conscience, et ses travaux sont initialement théoriques. Il postule que pour pouvoir supporter la conscience, un réseau neuronal doit partager un certain nombre de ses propriétés. Il en met 2 en exergue : l'intégration et la différenciation. Intégration car phénoménologiquement la conscience se présente comme un tout indissociable dont aucun fragment ne peut être détaché sans produire un nouveau vécu. Différenciation car à un instant donné, nous vivons un état de conscience bien particulier, différent de milliards d'autres possibles, mais tous supportés par le même système. Il stipule que pour y parvenir un réseau de neurones doit donc à la fois présenter des éléments intégrés, et d'autres qui ne le sont pas, autrement dit, il doit être différencié . Ce grand pas semble essentiellement fondé sur l'hypothèse d'un mimétisme de propriété (la conscience est intégrée, le réseau qui la supporte doit l'être aussi), qui n'est aucunement argumenté, ni par lui ni par Edelman.

Les éléments présentant une activité intégrée constituent ce que Tononi appelle le "noyau dynamique" ("dynamic core"), que nous traduiront par assemblée dynamique dans ce qui va suivre (cf. 3<sup>ème</sup> chapitre pour l'argumentation). Il s'agit d'une assemblée neuronale ségréguée au niveau du cortex et liée "dynamiquement" par un processus de réentrée. Ce processus de réentrée correspond à un simple oscillateur à 2 neurones montés en boucle et dont l'activité est donc en opposition de phase. Il ne fait pas de rapprochement avec des oscillations synchrones, pourtant très similaires, peut-être pour se différencier des travaux de ses prédécesseurs. Il n'est pas précisé si le processus de réentrée ne permet que de lier le cortex au thalamus ou s'il préside aussi à l'intégration entre 2 neurones distants au niveau du cortex.

Ce comportement d'ensemble a une autre caractéristique "dynamique". Les éléments qui constituent l'assemblée dynamique changent d'un instant à l'autre, lui conférant un caractère

hautement adaptatif. Cette labilité pourrait être liée à la labilité de notre flux de pensée et aurait pu constituer une troisième propriété commune utile à l'identification d'une telle structure : la propriété temporelle.

Pour apporter des instruments susceptibles d'aider à l'identification d'une structure de type assemblée dynamique, il propose un ensemble d'outils mathématiques issus de la théorie de l'information reprenant ces propriétés d'intégration et de différenciation. Ce travail théorique s'égrène de 1994 à 1998.

Il est naturel que sa formation de psychiatre l'incite à appliquer cette théorie à la pathologie. Se laissant guider par le courant qui veut que la schizophrénie soit liée à une altération de la connectivité fonctionnelle<sup>27</sup> il développe l'idée que cette maladie correspond à un déficit d'intégration de l'assemblée dynamique. Il étudie cette possibilité à partir d'un petit groupe de données PET prêté par Shitij Kapur dans un article de 1998 . Il trouve chez 8 patients comparés à 8 témoins appariés, que l'aire prémotrice gauche est significativement moins bien intégrée au sein de l'assemblée dynamique chez les patients. Malheureusement sa contribution s'arrête là, un nouvel article en 2000 ne faisant que reprendre ces idées et travaux antérieurs sans les développer plus avant.

### ***Le problème de la schizophrénie comme entité nosologique***

*Travailler sur la schizophrénie pose le sempiternel problème de savoir s'il s'agit d'une entité suffisamment homogène pour mettre en évidence des anomalies communes spécifiques. La conception contemporaine à laquelle nous souscrivons consiste à la considérer comme un syndrome dont l'évolution est connue. Ainsi à l'origine de ce trouble, nous trouverons sans doute plusieurs étiologies correspondant à autant de maladies.*

---

<sup>27</sup> L'idée d'un trouble de la connectivité fonctionnelle lui est sans doute connue grâce aux rapports d'amitiés qui le lie à Karl Friston qui a passé une année au sein de l'institut de neurosciences de La Jolla en 1994.



À titre d'exemple, prenons le modèle du syndrome extrapyramidal. Si nous remontons plusieurs dizaines d'années en arrière, on aurait dû parler de trouble extrapyramidal. En effet, le syndrome se caractérisait par une triade dont chacun des éléments prenait une importance diverse en fonction des patients : un tremblement de repos, une akinésie/bradykinésie et une rigidité en tuyau de plomb. Comme dans le trouble schizophrénique, l'absence de l'un ou l'autre de ces symptômes ne réfutait pas le diagnostic, et l'évolution était assez bien connue. Certes, l'examen anatomo-pathologique a pu permettre le redécoupage nosologique des maladies que ce syndrome recouvrait : maladie de Parkinson (corps de Levy – entité elle aussi en remembrement avec la description des formes familiales), la paralysie supra-nucléaire progressive (dépôts de protéine tau), les atrophies multisystématisées (inclusions oligodendrogiales), et d'autres syndromes plus rares encore. Mais quelle que soit la maladie, toutes ont une physiopathologie commune : l'atteinte d'un sous-système cérébral autour d'une boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale. La voie finale commune est une trop forte inhibition du noyau thalamique, quelle que soit finalement la situation de la lésion (substance noire dans la maladie de Parkinson, pallidum dans le cas de la paralysie supranucléaire progressive, striatum dans l'atrophie

multisystématisée). De cette anomalie découle une bonne part de la symptomatologie (l'akinésie surtout).

Dans l'histoire du "trouble extrapyramidal", l'anatomo-pathologie a été la première à livrer des résultats permettant un redécoupage nosologique avant que la physiopathologie ait été comprise. Mais qu'est-ce qui nous empêcherait pour la schizophrénie de prendre le problème à l'envers ? Pourquoi ne pas commencer par mettre en évidence une anomalie fonctionnelle caractéristique, qui pourraient servir d'indice à l'exploration chez l'animal ?

Autrement dit, nous faisons l'hypothèse d'une physiopathologie qui soit la voie finale commune à toutes les étiologies. L'anomalie physiologique ferait le lit de la maladie en étant à l'origine des symptômes, soit directement (symptômes primaires), soit indirectement (symptômes secondaires).

*Il n'est donc pas nécessaire de faire l'hypothèse d'une étiologie commune comme cela est le cas dans les études étiologiques.*

# Chapitre 2

## **Bases objectives de la disconnectivité anatomique dans la schizophrénie**

*Adaptation de l'article : "Psychosis related to neurological conditions*

*Pro and cons the dis- / mis-connectivity models of schizophrenia*

Paru dans Dialogues in Clinical Neuroscience 2006, Vol 8: 17-27.

Jack R Foucher\*, David Luck\*

\* Clinique Psychiatrique – INSERM U666

Hôpitaux Universitaires – BP 406 – 67091 Strasbourg Cedex – France

Cet article est la retranscription d'une conférence que j'ai été invité à présenter au colloque de Rouffach 2005 sur la schizophrénie. Il ne s'agit pas d'une reproduction in extenso, mais d'une adaptation du texte original.

## **INTRODUCTION**

L'objectif de ce chapitre introductif, est de faire le point sur les arguments qui nous incitent à penser que la schizophrénie s'accompagne d'un trouble de la connectivité anatomique, et de préciser le type d'anomalie. Nous isolerons 3 types d'anomalies différentes regroupées sous le terme générique de disconnectivité. Rappelons que cette thèse est avant tout destinée à mettre en évidence le corrélat fonctionnel d'une telle anomalie, ce qui implique que les travaux précédemment cités sur la connectivité fonctionnelle ne seront pas discutés ici mais dans les différents chapitres qui suivront.

Les arguments anatomiques proviennent de deux lignées de travaux : les premiers comparent les patients souffrant de schizophrénie à des témoins, les seconds observent des symptômes évocateurs d'une schizophrénie dans des maladies dont le substratum organique est connu. Dans chaque cas, nous considérerons trois niveaux d'anomalie de connectivité dont les conséquences physiopathologiques diffèrent : i) Une réduction de la connectivité, consistant en une diminution du nombre de synapses, que nous nommerons "disconnectivité par hypo-connexion" ("deconnectivity" dans l'article mentionné), ii) des anomalies de conduction entraînant des retards et des disparités dans les délais de propagation des potentiels d'action, ce que nous qualifierons sous le terme de "disconnectivité par hétérochronie" ("dysconnectivity" dans ce même article) iii) et enfin des erreurs de cible, entraînant une connectivité anormale entre des neurones normalement non connectés, ce que nous nommerons "disconnectivité par ectopie de connexion" ("mis-connectivity" dans l'article). À noter que la disconnectivité par hypo-connexion ne s'apparente pas à une déconnection classique. En effet il s'agit d'une réduction partielle des contacts synaptiques et non d'une section quasi complète de la substance blanche entraînant une désafférentation. Enfin Weinberger et Andreasen ont respectivement utilisé les termes de dis/dys-connexion et de mis-connexion pour parler sensiblement du même phénomène : un problème de communication entre régions . Ils ne distinguent ni la part anatomique de la part fonctionnelle, ni les différentes anomalies anatomiques entre elles. Il

nous a cependant paru intéressant d'effectuer ces distinctions qui clarifient la compréhension et orientent vers des physiopathologies différentes.

## COMPARAISON ENTRE PATIENTS ET TEMOINS

**Arguments en faveur d'une disconnectivité par hypo-connexion.** La réduction de l'épaisseur du cortex des patients souffrant de schizophrénie est une donnée connue depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle à la suite des travaux anatomopathologiques. Avec l'avènement de l'imagerie anatomique, la dynamique des anomalies volumique est mieux connue. On admet qu'il existe une part d'hypotrophie (congénitale) et une part d'atrophie (acquise). En faveur de la première, on note la présence de réductions de volume dès le premier épisode psychotique menant à un contact avec la psychiatrie . Elles sont quasi constamment rapportées au niveau du lobe temporal externe, alors que les réductions frontales, pariétales et hippocampiques semblent moins robustes . On admet cependant que la psychose débute en moyenne 2,4 ans avant le premier contact avec la psychiatrie. Quant aux symptômes prodromaux, ils précèdent de 4,8 ans, en moyenne, les premiers symptômes psychotiques . Il est donc difficile d'assurer qu'il ne s'agit pas de l'effet de la maladie même lors d'un premier épisode. D'autre part des réductions d'importance moindre, ont aussi été décrites chez les apparentés de patients schizophrènes qui partagent un terrain à risque. Celles-ci pourraient surtout être rencontrées en cas de personnalité schizotypique que l'on sait plus fréquente chez les apparentés de patient. En effet, on considère ce trouble de la personnalité comme appartenant au spectre de la schizophrénie et comme un facteur de risque à en développer une . Et il se trouve que l'on a aussi décrit des réductions de volume cortical chez ces sujets . Ces deux groupes (apparentés et schizotypiques) présentent des anomalies quantitativement plus faibles, mais nous ignorons s'il existe aussi des différences qualitatives (régions qui ne seraient touchées que chez les patients). A l'heure actuelle, il n'existe pas de preuve formelle que les réductions de volume soient indépendantes de l'expression de certains symptômes (dans le cas où elles en découleraient).

Ce qui semble mieux assuré en revanche, c'est que l'atrophie se surajoute. Autrement dit, la réduction de volume s'accroît (ou se développe ?) avec le temps. En effet, si la diminution du volume cortical est physiologique avec l'âge, cette réduction s'effectue plus rapidement chez les patients que chez les témoins. De plus, l'atrophie semble être plus évolutive durant les premières années suivant le diagnostic de la maladie et tend à ralentir au-delà . Enfin, certains indices donnent à penser que les patients traités par les neuroleptiques classiques présentent des réductions volumiques plus importantes que les patients traités par les neuroleptiques atypiques .

Les réductions de substance grise ne semblent pas liées à une perte neuronale survenant après le second trimestre. Quelques rares études ont noté plus de gliose chez des patients que chez des témoins. Il s'agit d'un marqueur, supposé robuste, de mort neuronale par nécrose . Un consensus admet cependant qu'il n'y a pas de différences significatives en dehors de celles qui sont liées à des problèmes vasculaires survenant plus fréquemment chez les patients . Il n'en demeure pas moins qu'une mort neuronale par apoptose pourrait passer inaperçue. Cependant une origine plus crédible de cette atrophie de la substance grise, serait la réduction en nombre et en volume des émanations dendritiques et axonales. Celle-ci s'accompagne d'une diminution de volume de la glie que l'on sait impliquée dans le maintien de la stabilité du milieu synaptique . L'ensemble dendrites, axone et glie correspond à la neuropile, qui semble être la seule partie à s'atrophier. Une des conséquences est l'observation d'un accroissement de la densité en corps cellulaires neuronaux. Une telle réduction de ce compartiment de substance grise, impliquée dans la connexion, s'accompagne nécessairement d'une réduction synaptique. Celle-ci est attestée par la diminution à la fois de la densité d'épines dendritiques, du marquage des diverses protéines synaptiques (Harrison 1999), et de l'expression de leurs gènes . Ainsi la réduction de volume constatée, à l'autopsie puis en imagerie, correspond principalement à une réduction de la connectivité locale, ce que nous avons appelé une disconnectivité par hypo-connexion.

La réduction de volume n'atteint pas uniquement la substance grise, elle concerne aussi la substance blanche. La dilatation des cornes antérieures des ventricules latéraux, ainsi que celle du troisième ventricule ont été maintes fois observées dans la schizophrénie . Cela signifie qu'il y a bien une réduction de volume cérébral. Mais l'importance de cette réduction est telle qu'elle ne pourrait pas s'expliquer uniquement par celle de la substance grise. Il faut donc envisager que la réduction volumique concerne aussi la substance blanche à l'origine de la dilatation ventriculaire comme dans les maladies de la substance blanche . Là encore il semble exister à la fois une hypotrophie (dilatation présente dès le premier épisode), ainsi qu'une atrophie (vitesse de dilatation plus importante chez les patients que dans un groupe témoin) . Des techniques de morphométrie basée sur le voxel ont principalement mis en évidence une diminution de probabilité de présence de la substance blanche sous-frontale et du genou du corps calleux. Ainsi ces réductions de volume pourraient s'interpréter comme une diminution non seulement de la connectivité longue distance, mais aussi de la connectivité locale (à l'intérieur de la substance grise). Dans la sclérose en plaque, maladie de la substance blanche, donc de la connectivité longue distance, on constate que celle-ci va avoir un retentissement sur la connectivité locale, avec l'apparition d'une atrophie corticale secondaire . N'ayant pas de modèle d'une causalité inverse, on pourrait imaginer qu'il en soit de même dans la schizophrénie où l'anomalie primitive serait une atteinte de la connectivité longue distance.

Sur le plan physiologique une disconnectivité par hypo-connexion diffuse, qu'elle atteigne les connexions locales ou longue distance, devrait entraîner une réduction du volume d'informations échangées. On s'attendrait donc plus à une chute de la vitesse de traitement et à un moindre niveau d'activation, qu'à une augmentation du niveau de bruit.

### ***Arguments en faveur d'une disconnectivité par hétérochronie***

Une réduction de volume de la substance blanche ne signifie pas obligatoirement perte de connexions. Cette hypothèse ne peut être formulée qu'à la condition de considérer comme constant le volume de chaque fibre. Or certains arguments incitent à penser que cette



réduction volumique est secondaire à un amincissement de la gaine de myéline. Il en est ainsi des anomalies de transfert de magnétisation en IRM (MTI), qui objectivent une réduction des lipides membranaires et de la réduction de l'anisotropie du tenseur de diffusion en IRM (DTI). Cette dernière technique pourrait tout autant rendre compte d'une désorganisation. Cependant une étude récente utilisant ces deux techniques (MTI et DTI) a montré que, pour l'essentiel, les anomalies étaient concordantes, ce qui incite à penser qu'il s'agit bien d'une réduction de l'épaisseur de la gaine. Il est toutefois à noter que les études diffèrent grandement en ce qui concerne les faisceaux de fibres les plus touchées. Ce manque de reproductibilité est peut-être le reflet de la variabilité de l'atteinte des patients, expliquant la diversité de leurs symptômes. Il est cependant probable que des atteintes spécifiques se greffent sur un fond d'atteinte diffuse.

D'autres études mettent directement en évidence les perturbations du métabolisme de la myéline. Ainsi en spectroscopie IRM du phosphore, on objective dans des régions préfrontales une augmentation du catabolisme phospholipidique lors du premier épisode psychotique (augmentation des phosphodiesteres – . Celle-ci disparaît ensuite alors que persiste une diminution de l'activité de synthèse (réduction des phosphomonoesters – . On retrouve la dynamique de la réduction de volume de la substance blanche. Enfin mentionnons l'observation à présent maintes fois répétée d'une diminution d'expression des gènes oligodendrocytaires prédominant au niveau des cortex temporaux. De même les rares examens anatomopathologiques montrent une réduction des oligodendrocytes et de la myéline (-25 % environ - . Malheureusement seuls les oligodendrocytes de la substance grise ont été étudiés et nous n'avons pas trouvé de travaux ayant quantifié le degré de myélinisation des faisceaux de fibres blanche chez des patients.

En somme, il y a de nombreux arguments en faveur d'une réduction de la gaine de myéline. Ainsi, en cas de réduction homogène affectant toutes les fibres de façon égale, on s'attendrait à observer un ralentissement des vitesses de conduction, mais pas de disparités. En revanche, si cette dysmyélinisation avait une distribution inhomogène, alors les fibres auraient des vitesses de conduction différentes. Quand bien même le message serait

envoyé de façon synchrone, il arrivera retardé, affaibli et décalé. Il s'agit bien d'une disconnectivité par hétérochronie, le message passant, mais mal. Un tel "bégaiement" de l'information ne peut que nuire à son traitement, et pourrait être plus délétère encore que la simple réduction du volume d'information (déconnexion) du fait du bruit additionnel qu'il pourrait entraîner.

### ***Arguments en faveur d'une disconnectivité par ectopie de connexion***

Les arguments en faveur d'une disconnectivité par ectopie de connexion sont plus ténus. Il faut dire qu'une telle anomalie est peut-être plus difficile à mettre en évidence, puisque seul l'examen anatomo-pathologique permet d'approcher cette hypothèse, et encore, de façon indirecte. Ainsi il semble que 30 % des patients présentent une persistance des neurones du sous-plateau dans les régions frontales internes , frontales dorso-latérales , pariétales inférieures et du gyrus parahippocampique . Normalement ceux-ci disparaissent avec la constitution du cortex, permettant ainsi aux axones thalamiques de contacter leur cible définitive : les neurones de la couche 4. Pour certains auteurs, la persistance des neurones du sous-plateau laisse penser que cette reconnexion s'est mal faite, voir n'a pas pu se faire, impliquant un neurone supplémentaire, le neurone du sous-plateau, dans le dialogue thalamo-cortical. Ces neurones ectopiques semblent plus fréquents dans les formes kraepelinienne (à pronostic défavorable) . Dans le même ordre d'idées, la désorganisation des couches de cellules pyramidales du cortex temporal interne est soupçonnée de s'accompagner d'anomalie similaire de la connectivité . Mais cette dernière observation souffre d'un manque de réplique, et la possibilité d'une disconnectivité par ectopie de connexion n'a jamais été démontrée de façon directe, et reste ainsi à l'état de simple supposition en regard des ectopies cellulaires.

### ***Problème de la spécificité***

Un des problèmes de la schizophrénie est le caractère souvent aspécifique des anomalies observées. Ainsi en est-il des réductions de volume cortical, surtout celles portant sur

l'hippocampe, qui ont été décrites dans les troubles anxieux (généralisés, PTSD ...) , les troubles dissociatifs (amnésie, trouble de l'identité, syndrome conversif...) , les troubles thymiques (dépression en tête) , dans l'abus d'alcool , l'anorexie , voir certains troubles de la personnalité . Bien entendu, leur présence est aussi mentionnée dans certains troubles organiques, par exemple dans certaines démences , certains retards mentaux , certaines épilepsies ainsi que dans les maladies vasculaires . La taille de l'hippocampe semble dépendre à la fois de facteurs génétiques comme l'allèle Val-66-Met du brain derived neurotrophic factor (BDNF) ou l'allèle  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E , et de facteurs épigénétiques comme une souffrance périnatale ou encore dans des altérations du niveau de cortisol .

Peut-être parce qu'elles n'ont pas été correctement cherchées ailleurs, les anomalies de la substance blanche gardent une certaine spécificité. Il faut néanmoins admettre qu'elles ont aussi été décrites dans les troubles bipolaires , la toxicomanie à la cocaïne et l'alcoolisme . Néanmoins entre le continuum schizophrénie-bipolarité, et les troubles que peuvent induire les substances sub-citées, on pourrait imaginer que les lésions de la substance blanche sont de nature à favoriser la psychose.

## **Nosologie comparée – apport des maladies neurologiques**

### ***Arguments en faveur d'une disconnectivité par hypo-connexion***

Il n'existe pas de pathologie neurologique s'accompagnant d'une perte de connectivité locale en l'absence de perte neuronale, si ce n'est certains retards mentaux comme le syndrome de Rett . Ce syndrome ne s'accompagne pas d'une augmentation significative de la prévalence de la schizophrénie, mais ces patients présentent, en sus, d'autres anomalies. En revanche, il existe une condition environnementale qui présente les mêmes caractéristiques : la vie en milieu peu stimulant . Par exemple, des rats élevés en milieu appauvri, c.-à-d. dans une cage étroite sans possibilité de jeu et sans interaction sociale, vont présenter les mêmes anomalies que celles qui sont observées dans la substance grise des patients schizophrènes. Il y a une réduction de la neuropile, sans perte neuronale, avec augmentation de la densité nucléaire, réduction du nombre de dendrites et d'épines

dendritiques ainsi que de la densité synaptique . Le même phénomène est sans doute impliqué chez l'homme, puisqu'on a pu mettre en évidence des variations de taille des parties du cerveau supposées surutilisées par exemple pour des raisons professionnelles : hippocampe pour la navigation des conducteurs de taxi londoniens ou le cortex moteur pour la dextérité des musiciens . Nous avons nous-même observé ce phénomène dans une population de 30 témoins chez lesquels l'activité spontanée des régions impliquées dans la mémoire était corrélée à la quantité de substance grise de ces mêmes régions .

Si ce modèle présente bien les mêmes anomalies que celles qui sont observées dans la schizophrénie, pour autant, nous n'avons pas connaissance d'observations montrant qu'un appauvrissement extrême et prolongé puisse induire une schizophrénie. Quand bien même celle-ci devait survenir, il ne serait pas possible d'exclure l'influence du facteur stress lié à l'évolution dans un milieu nouveau. Ainsi les observations des enfants loups ont, certes, rapporté des troubles du comportement, mais il n'est pas fait mention d'une composante psychotique. Le modèle de rat élevé en milieu appauvri n'a d'ailleurs jamais été envisagé comme un modèle de schizophrénie alors même que les troubles du comportement social présenté par ces animaux ne sont pas sans rappeler ceux qui sont soulignés pour valider d'autres modèles.

Aussi de telles observations soulèvent-elles la possibilité d'une causalité inverse : les patients schizophrènes, particulièrement ceux qui présentent des symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie, avolition), se créeraient eux-mêmes un milieu appauvri en activité et en échanges sociaux. Dans une moindre mesure, il en serait de même des personnalités à risque comme les personnalités schizotypiques caractérisées par une anxiété en situation sociale menant à l'évitement. La société pourrait accroître cette tendance en stigmatisant les patients. Toutes les études menées jusqu'à présent ont bien cherché à rendre les populations témoins équivalentes en termes de sexe, âge, niveau d'étude, manualité, mais sans jamais prendre en compte le fait d'exercer un emploi ou la richesse des interactions sociales. Des études similaires pourraient être menées dans les pays en voie de développement où le lien social est plus facilement maintenu en dépit de la

pathologie, ce qui pourrait en partie expliquer le pronostic moins péjoratif de la schizophrénie dans ces nations. Ainsi, on pourrait parfaitement imaginer que les atrophies corticales décrites jusqu'à présent, soient secondaires à la pathologie, et non sa cause .

Nous n'avons pas connaissance d'effet similaire de l'environnement (ou de la relation à l'environnement) sur la substance blanche. Mais nous n'avons pas non plus connaissance d'étude négative, ce qui signifierait que personne n'a prêté attention à ce phénomène que nous proposons de prendre en compte dans nos travaux ultérieurs. À titre d'exemple, les anomalies de tenseur de diffusion dans le faisceau arqué (joignant les aires de Broca et de Wernicke) à gauche chez les dyslexiques , pourraient peut-être s'expliquer par une plus grande utilisation du matériel spatial plutôt que verbal dans cette population. Là encore la causalité inverse pourrait s'appliquer et il serait légitime de se demander s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la dyslexie.

Pour conclure sur la disconnectivité par hypo-connexion, en particulier la perte de connexions locales, qui représentent plus de 95 % de la connectivité corticale, nous avons davantage d'arguments pour penser qu'elle est la conséquence et non la cause de la schizophrénie. Cependant, nous n'avons pas considéré la possibilité d'une perte limitée à une sous-population de synapses telles les synapses gabaergiques .

### ***Arguments en faveur d'une disconnectivité par hétérochronie***

Des arguments en faveur d'une disconnectivité par hétérochronie nous viennent essentiellement des pathologies de la substance blanche, donc de la connectivité longue distance. On suppose que ces pathologies miment dans une certaine mesure les anomalies de la substance blanche observées dans la schizophrénie. Elles dépassent néanmoins ces dernières en intensité. Si on définit, au sens large, la schizophrénie comme une susceptibilité à présenter des troubles psychotiques, les pathologies de la substance blanche, indépendamment de leur étiologie s'accompagnent, plus souvent que d'autres atteintes, d'une augmentation du risque de psychose (Filley 2001). Le tableau 1, qui reprend quelques unes de ces pathologies permet néanmoins de constater que l'importance de ce phénomène

n'est pas indépendante de l'étiologie, puisque les maladies métaboliques telles que la leucoencéphalopathie métachromatique et les formes tardives d'adrénoleucodystrophie se présentent très fréquemment à leur phase initiale comme une schizophrénie. La sclérose en plaque est une autre pathologie favorisant l'émergence d'une psychose, et quelques observations apportent des arguments supplémentaires en faveur d'un rôle causal de la démyélinisation. Ainsi il a été rapporté deux cas où le traitement d'une poussée s'accompagnant de troubles psychotiques, par corticoïdes seuls, a suffi pour traiter cette manifestation.

Parmi les étiologies organiques, citons l'alcool, connu pour entraîner l'hallucinoïse des buveurs. Mais bien que des anomalies de la substance blanche soient rapportées dans l'alcoolisme, nous n'avons pas d'éléments en faveur de leur lien avec les phénomènes psychotiques survenant en dehors des épisodes d'alcoolisation ou de sevrage.

Enfin, le rôle de la substance blanche a aussi été mis en avant dans les psychoses interictales des épilepsies partielles temporales, qui miment la schizophrénie par de nombreux aspects. En effet, les patients épileptiques avec psychose et les patients épileptiques sans psychose ne semblent se différencier que par la présence beaucoup plus fréquente d'une atteinte de la substance blanche chez les premiers.

Quels sont les arguments permettant de proposer la disconnectivité par hétérochronie comme facteur principal d'augmentation du risque de psychose dans ces maladies ? Le premier a trait à l'évolution de ce risque dans le temps. En effet, les démyélinisations d'origine métabolique ou inflammatoire sont essentiellement caractérisées, à leur phase initiale, par une disconnectivité par hétérochronie telle que nous l'avons définie (asynchronie des temps de conduction - celle-ci étant mesurable et se manifestant par un ralentissement et un aplatissement des potentiels évoqués) (Sedgwick 1997). En revanche, avec l'évolution, elles finissent par s'accompagner d'une perte axonale (déconnexion). Or dans ce cas, c'est bien à la phase initiale de la maladie que les aspects psychotiques sont décrits, alors qu'au cours de l'évolution il s'agit plutôt d'un tableau démentiel.

D'autre part, la table comparative des étiologies, invite à penser que plus l'atteinte de la gaine est sélective, épargnant l'axone, plus le risque de psychose est important. Au contraire, une atteinte axonale prépondérante comme cela se voit à la suite d'un traumatisme crânien ne semble pas s'accompagner d'une augmentation de troubles psychotiques . Or une atteinte de la gaine s'accompagne d'un ralentissement et d'une disparité des vitesses de conduction (disconnectivité par hétérochronie) alors qu'une atteinte de l'axone s'accompagne d'un affaiblissement de la connectivité (disconnectivité par hypo-connexion).

Ainsi la disconnectivité par hétérochronie semble être la physiopathologie la plus probable de ce type d'atteinte.

Mais les maladies de la substance blanche ne s'accompagnent pas exclusivement d'un risque accru de psychose. La manie et la dépression sont aussi très fréquentes (cf. tableau et p. 231 de Filley 2001). Cela est à rapprocher de l'observation d'anomalies de substance blanche dans les troubles bipolaires, et de tout un faisceau d'arguments, cliniques, épidémiologiques, héréditaires, génétiques, cognitifs et anatomiques plaidant pour un continuum entre schizophrénie et bipolarité. Une disconnectivité pourrait-elle induire une dérégulation dopaminergique ? Une réduction du contrôle orbito-frontal sur l'aire tegmentale ventrale pourrait en être le mécanisme. Cette dernière peut tout aussi bien sous-tendre une manie qu'une rechute psychotique d'une schizophrénie, les deux partageant des symptômes semblables (agitation, désorganisation du discours et du comportement, distractibilité, logorrhée) et partageant certains traitements (neuroleptiques – antagonistes de la dopamine).

Plus inattendu est le faisceau d'arguments donnant à penser que la dopamine pourrait avoir un effet sur la substance blanche. On rapporte en effet une augmentation de la taille des ventricules et des anomalies DTI chez les toxicomanes à la cocaïne . Plus récemment, un déficit de synthèse d'ARNm spécifique des oligodendrocytes a été rapporté chez ces mêmes sujets, et les modèles de rats soumis à une hyperdopaminergie chronique pourraient

présenter la même anomalie (Jean Zwiller, communication personnelle). Resterait à comprendre comment la dopamine agirait sur l'oligodendrocyte.

Comme pour la schizophrénie, les troubles psychotiques observés dans les pathologies de la substance blanche semblent requérir un certain niveau de dopamine. Ainsi une atteinte identique chez l'enfant, dont le métabolisme dopaminergique est bas (Brooks 1998), ne s'accompagne pas d'une psychose. À l'autre extrême de la vie, caractérisé aussi par une réduction du métabolisme dopaminergique (Brooks 1998), la psychose est plus rare ou souvent accompagnée d'une confusion. D'autre part, dans les pathologies de la substance blanche, les antagonistes dopaminergiques sont aussi efficaces que dans la schizophrénie. Ainsi la disconnectivité par hétérochronie ne serait pas suffisante, il faudrait qu'elle soit accompagnée d'une dérégulation dopaminergique.

Les pathologies de la substance blanche sont parfois localisées, ce qui permet d'étudier le lien entre symptôme et localisation de l'atteinte. Ainsi dans deux études sur des patients atteints de sclérose en plaque, l'atteinte du lobe temporal était plus fréquente (et bilatérale) chez les patients développant une psychose lors de la poussée que chez ceux qui n'en développaient pas. En revanche, à l'inverse de ce qui est souvent soutenu, l'atteinte de la substance blanche sous-frontale ne semble pas être un facteur de risque pour la psychose. Dans la sclérose en plaque elle expose plus au risque de dépression, comme c'est le cas dans les atteintes vasculaires de cette région (CADASIL –). Cela se rapproche de l'observation mettant en évidence que la dimension "ralentissement psychomoteur", partagée à la fois par la schizophrénie déficitaire et la dépression, s'accompagne d'une réduction du métabolisme du cortex frontal.

En se fondant sur l'argument selon lequel la leucoencéphalopathie métachromatique s'accompagnerait d'une atteinte de la substance blanche intracorticale, Weinberger a suggéré que cette localisation pourrait expliquer la plus grande fréquence des troubles psychotiques dans cette pathologie (Weinberger 1995). Pourtant les fibres intracorticales



sont non ou faiblement myélinisées, et les données dont nous disposons indiqueraient plutôt une relative épargne de cette structure dans la leucoencéphalopathie métachromatique . De plus, dans la sclérose en plaque, lorsque le cortex (ou le sous-cortex) est atteint, on ne décrit pas d'augmentation des troubles psychotiques, mais plutôt l'apparition d'une épilepsie . Or l'épilepsie survient après quelques années d'évolution d'une leucoencéphalopathie métachromatique et comme les observations anatomopathologiques sont réalisées à partir de cas très évolués, rien n'indique qu'une telle atteinte soit présente dès le début de la maladie.

Il est possible qu'il faille aller plus dans le détail pour comprendre le lien entre atteinte de la substance blanche et symptômes. Ainsi chez une patiente de 45 ans présentant une encéphalopathie post-radique englobant une bonne partie de la substance blanche du lobe temporal gauche comprenant le faisceau arqué, nous avons pu constater une symptomatologie limitée à la présence d'hallucinations acoustico-verbales perçues comme venant de la droite. Cela est en accord avec la réduction de connectivité fonctionnelle qui a été décrite en IRM et en EEG comme proportionnelle à la susceptibilité à halluciner . Mais si les patients hallucinés ont bien une réduction de leur fraction d'anisotropie en DTI par rapport à des témoins au niveau du faisceau arqué gauche, celle-ci a néanmoins été trouvée plus élevée que chez des patients n'ayant pas d'hallucinations .

### ***Arguments en faveur d'une disconnectivité par ectopie de connexion***

Une disconnectivité par ectopie de connexion peut potentiellement impliquer de très nombreux couples de neurones et il est possible de proposer que seuls certains d'entre eux puissent être à l'origine d'une schizophrénie. Pourtant il existe bien une augmentation du risque de psychose dans certaines maladies s'accompagnant de dysplasies corticales ou d'hétérotopie. On peut mentionner la schizencéphalie-polymicrogirie , la maladie de Ito ou certaines phacomatoses comme la sclérose tubéreuse de Bourneville (Collacott 1987) et la neurofibromatose de von Recklinghausen (type 1) . Cependant les prévalences restent faibles (3 à 6 % dans la neurofibromatose de type 1), et la plupart de ces affections

s'accompagnent aussi de pathologie de la substance blanche . De même, dans ce cadre clinique il existe une augmentation de la prévalence d'épilepsies partielles complexes dont on sait l'association avec la psychose, même si les troubles psychotiques liés à une épilepsie ne semblent pas corrélés à la présence d'une dysplasie .

Ainsi la nosologie comparative ne nous donne guère d'argument en faveur de l'implication d'une disconnectivité par ectopie de connexion dans la schizophrénie.

## **CONCLUSION**

L'ensemble des éléments issus tant de la comparaison patients schizophrènes – témoins que d'une approche de nosologie comparative, oriente vers une physiopathologie de type disconnectivité par hétérochronie. Autrement dit ce serait moins la réduction de la connectivité ou les erreurs de connectivité, que le ralentissement et la dispersion des temps de conduction qui pourraient être directement responsables de l'augmentation du risque de psychose. Cela n'empêche pas l'intervention d'un autre facteur comme la dopamine. Il est de plus possible que la dérégulation de ce neuromédiateur soit la cause et/ou la conséquence d'une disconnectivité par hétérochronie.

Tout un faisceau d'arguments converge vers un mécanisme physiopathologique fondamental dans la schizophrénie qui consiste plus en une désorganisation de l'intégration fonctionnelle qu'en une chute d'intensité généralisée ou localisée de l'activité par réduction de connexion.

Nous allons à présent étudier les instruments permettant l'étude de l'intégration fonctionnelle avant de les appliquer au problème de la schizophrénie.

# Chapitre 3

## Méthodologie

Il n'y a pas une méthode pour évaluer l'intégration fonctionnelle, mais tout un ensemble d'instruments techniques et mathématiques. Chacun a ses points forts et ses faiblesses. Ils reposent sur un ensemble d'hypothèses parfois très différentes. Il n'est pas question ici de les passer toutes en revue comme nous l'avons fait antérieurement (Foucher 2001), mais d'exposer les méthodes utilisées dans les études qui vont suivre.

Nous exposerons les différents instruments techniques et les raisons de notre choix. Puis nous aborderons le problème de l'intégration fonctionnelle en segmentant le problème en deux niveaux de complexité : i) un premier niveau où ne sont considérées que 2 régions, ce que nous appellerons la connectivité fonctionnelle, ii) un second niveau où l'ensemble du cerveau est pris en compte, ce que nous appellerons l'intégration fonctionnelle à proprement parler.

### 1<sup>ère</sup> partie

#### *Introduction*

#### **L'INSTRUMENT DE MESURE**

Se pose avant tout la question de l'instrument de mesures à adopter. Il doit répondre à 3 exigences :

- Permettre en même temps la mesure de l'activité de l'ensemble ou de la plus grande partie du cerveau.
- Avoir une valeur localisatrice élevée, c'est-à-dire que le signal d'une région ne se mêle pas (ou peu) aux signaux de ses voisines.
- Permettre un nombre de mesures conséquent chez un même sujet au cours d'une tâche donnée. Il y a deux raisons à cela : i) l'évaluation d'une connectivité est d'autant plus fiable que le nombre de mesures est élevé, ii) pour l'évaluation de l'intégration fonctionnelle, il est préférable d'avoir autant, si ce n'est plus de mesures qu'il y a d'éléments dans le système (éviter un problème mal posé).

L'imagerie fonctionnelle cérébrale fournit de nombreuses possibilités techniques, que l'on peut distinguer en 2 grandes familles de méthodes :

- Les techniques débitométriques ou métaboliques comme le SPECT, le PET et l'IRM fonctionnelle (IRMf) . Elles ne permettent pas une mesure directe de l'activité neuronale, mais reposent sur la mesure d'indices corrélés avec l'activité neuronale : débit sanguin, volume sanguin, extraction d'oxygène, consommation de glucose. Pour l'IRMf, l'effet BOLD<sup>28</sup> est un signal composite mêlant ces trois premiers paramètres. Elles sont généralement tomographiques, c'est-à-dire qu'elles fournissent des images en coupe d'un volume qui peut couvrir tout le cerveau. Ainsi la totalité des régions cérébrales sont imagées, avec une seule exception pour l'IRMf : les structures présentant un dépôt de fer comme le pallidum, la substance noire, les noyaux rouges ou les noyaux profonds du cervelet pour lesquels la méthode manque de sensibilité. La valeur localisatrice de ces techniques est élevée, même si cette notion doit être tempérée :
  - Il y a en effet toujours une certaine corrélation entre le signal d'un voxel avec celui de ses voisins, liée à la technique de mesure.
  - De plus l'indice physiologique mesuré peut lui-même s'étendre au-delà des régions véritablement activées. Si on prend l'exemple du BOLD en IRMf à 2T,

---

<sup>28</sup> BOLD pour Blood Oxygen Level Dependant

le contraste vient non seulement des veinules, mais aussi des veines de drainage dans lesquelles diffusent les modifications d'activité.

L'évaluation de l'intégration bénéficie d'une certaine stabilité dans la tâche que le sujet effectue. Si le sujet se trouve dans deux états très différents, par exemple, tâche – repos, la corrélation entre 2 régions sera pour une part due au paradigme. Cette corrélation liée à un événement extérieur nous intéresse cependant moins que les corrélations spontanées, liées aux fluctuations endogènes de l'activité cérébrale. Or comme le temps de mesure est important, même pour des techniques comme l'IRMf, il est nécessaire de placer le sujet dans un même état cognitif pendant un temps assez long (plusieurs minutes dans le cas de l'IRMf).

Enfin, seule l'IRMf permet en pratique d'avoir un nombre de mesures suffisamment élevé pour l'évaluation de l'intégration chez un sujet unique. Le PET ne peut raisonnablement être envisagé que si on accepte de fusionner les variations intra-sujet avec les variations inter-sujets. Dans notre cas, où il s'agit de distinguer 2 populations, une telle étude à effet fixe n'est pas adaptée.

- Les techniques électrophysiologiques comme l'EEG et la MEG (magnétoencéphalographie) permettent bien une mesure de l'activité électrique cérébrale, mais il ne s'agit pas de la mesure de l'activité électrique de tous les neurones. Trois facteurs doivent être pris en compte :
  - La configuration géométrique des neurones : elle influence l'extension des champs électriques créés. En pratique, on admet que seules les cellules pyramidales corticales contribuent significativement au signal. Ainsi l'intégration de structures comme le thalamus, le striatum ou le cervelet n'est pas possible. Plus exactement, le signal qui en émane ne peut être mis en évidence que par des techniques de potentiels évoqués et avec un très grand nombre d'essais, inadaptés pour l'étude de l'intégration.
  - La distance entre le neurone et le capteur : la sensibilité de l'instrument diminue proportionnellement au carré (EEG et le système MEG que nous

avons utilisé), voire au cube (MEG utilisant des gradiomètres) de la distance entre les neurones et le senseur. Ainsi certaines structures profondes comme les hippocampes émettent un signal difficile à mesurer car noyé dans le bruit des structures plus superficielles.

- L'instrument de mesure : en effet , l'essentiel des systèmes MEG dont celui que nous avons utilisé dans le cadre de ces expériences, ne sont sensibles qu'aux sources tangentielles (les sillons). Ce problème est moindre pour l'EEG<sup>29</sup> en raison de la diffusion du signal électrique ce qui lui permet de détecter environ 95 % des sources.

Mais ni l'EEG, ni la MEG ne sont des instruments tomographiques, autrement dit, ils ne fournissent pas de carte en coupe de l'activité cérébrale, mais une simple projection sur le scalpe des champs générés par l'activité corticale. Certes, il existe des techniques de reconstruction de source. Leur application exige un rapport signal-bruit suffisant et nécessite de faire un certain nombre d'hypothèses qui peuvent biaiser le résultat de façon conséquente.

Le signal d'un capteur est corrélé avec le signal de ses voisins. Cela présente un véritable problème en EEG où la diffusion du signal électrique est telle que les signaux de 2 sources, pourtant distantes de plusieurs centimètres, peuvent parfaitement se superposer. À l'inverse, une seule source peut être responsable d'un signal sur 2 électrodes éloignées. Les champs magnétiques ne diffusant pas, et le rapport signal à bruit étant faible en MEG, l'analyse essai par essai permet généralement de distinguer 2 sources pour peu qu'elles soient distantes de plusieurs centimètres (empiriquement > 3-5cm).

Enfin, en ce qui concerne la quantité de mesures, la fréquence d'échantillonnage est largement suffisante pour évaluer l'intégration fonctionnelle dans de bonnes conditions. Mieux encore, les techniques électrophysiologiques ne nécessitent pas de période de stabilité cognitive aussi importante que les techniques tomographiques, et

---

<sup>29</sup> A l'inverse de la MEG, l'EEG serait plutôt sensible aux sources perpendiculaires.

sont donc adaptées pour évaluer l'intégration sur des périodes relativement brèves. Cependant cela ne dispense pas de placer les sujets dans un état cognitif défini en leur demandant de réaliser une tâche.

Ces deux familles d'instruments informent non pas sur l'activité neuronale (potentiels d'action), mais sur l'activité synaptique (potentiels postsynaptiques). En pratique une grande partie des connexions intracorticales reste locale (> 90 %) et, par conséquent, ce point joue peu pour cette structure. Ce n'est pas le cas des noyaux gris centraux où, par exemple, une augmentation d'activité détectée dans le thalamus peut provenir d'une augmentation d'activité des neurones du pallidum.

Enfin, comme l'activité doit émaner d'un grand nombre de neurones pour être détectable, encore faut-il que les neurones soient actifs en même temps ou plus exactement au cours d'une même fenêtre temporelle donnée, variable selon la modalité d'enregistrement. D'une certaine façon, pour qu'un signal soit enregistrable, il faut qu'à l'échelle locale, le comportement neuronal soit hautement intégré. Ainsi une modification de niveau d'activation entre patients et témoins au cours d'une tâche peut être vue comme un niveau différent d'intégration locale. Reste que la fenêtre temporelle durant laquelle cette intégration doit avoir lieu, est très différente entre les techniques tomographiques et électrophysiologiques :

- Les techniques tomographiques les plus rapides comme l'IRMf sont dépendantes de la réponse hémodynamique : la réponse vasculaire liée à l'augmentation d'activité neuronale. Celle-ci se développe sur une quinzaine de seconde, avec un pic à 5 sec environ. Ainsi il suffit que les neurones d'une même région soient actifs ensemble dans une fenêtre temporelle de quelques secondes pour qu'ils soient à l'origine d'un signal BOLD.
- À l'inverse en électrophysiologie, il faut que l'activité d'un ensemble de synapses soit synchrone à la milliseconde près pour qu'elles se somment et soient détectables.

Cependant cette différence pourrait ne pas trop jouer en pratique. En effet, la fenêtre d'intégration neuronale est de l'ordre de 10 millisecondes (~temps maximum séparant deux potentiels d'action pour que leurs effets s'additionnent au niveau du neurone postsynaptique) . Or comme nous aurons l'occasion de le voir, les neurones ont besoin qu'un très grand nombre de potentiels d'actions arrive dans cette courte fenêtre afin d'être suffisamment excités pour émettre à leur tour un potentiel d'action. La population des neurones actifs a donc avantage à être synchrone. Ainsi, une meilleure synchronie aura une plus grande efficacité, sur l'ensemble du système pour recruter une plus large population (Singer 1999). Pour conclure, hors situations pathologiques, il est possible qu'en IRMf aussi, le niveau d'activité soit dépendant d'un comportement intégré sur des fenêtres temporelles plus courtes que la réponse hémodynamique.

De façon à rendre nos résultats les plus indépendants possible de la technique de mesure, nous avons décidé d'utiliser les deux types de techniques : une technique tomographique et une technique électrophysiologique. Pour la technique tomographique, le choix s'imposait de lui-même étant donné que nous voulions comparer 2 populations. Seule l'IRMf permet de fournir une quantité de mesures suffisante pour une étude à effet mixte. Pour la technique électrophysiologique, nous avons privilégié la MEG en raison de l'absence de diffusion du signal qui, certes, nous prive d'une partie des sources corticales, mais nous offre une résolution spatiale suffisante pour distinguer 2 régions pour peu qu'elles soient suffisamment éloignées.



## **LA NOTION D'ÉLÉMENT**

Les méthodes que nous allons utiliser partent de l'hypothèse qu'il est possible de fractionner le cerveau en éléments raisonnablement indépendants. Le découpage le plus logique serait de considérer le problème à l'échelle du neurone. Malheureusement aucun instrument ne permet de recueillir, en même temps, l'activité de chacun d'entre eux à l'échelle de tout le cerveau.

Avec la magnétoencéphalographie, nous disposons de 148 signaux correspondants chacun à un capteur (Magnes 2500 - BTi), qui peuvent être considérés comme les éléments du système. Chaque signal correspond en fait à l'activité synchrone d'un très grand nombre de synapses au niveau de très nombreux neurones pyramidaux ( $\sim 10^{15}$  neurones – intégration locale). La décroissance rapide du signal avec l'éloignement du capteur par rapport à la source permet d'envisager que celle-ci se trouve sous les capteurs qui enregistrent le signal. Cependant, il y a une certaine corrélation spatiale du signal, c.-à-d. que les signaux émanant de 2 senseurs proches spatialement ne sont pas totalement indépendants.

Avec l'IRMf, le nombre d'éléments pourrait être aussi élevé que le nombre de voxels de l'image, ce qui pour une résolution de  $4 \times 4 \times 4$  mm, fait  $\sim 130.000$  voxels. Cependant tous ne sont pas informatifs : ne sont intéressants que les voxels correspondants à de la substance grise. En appliquant un masque pour ne conserver qu'eux, on réduit le nombre de voxels à  $\sim 12.000$ . Ce chiffre reste malheureusement trop important pour que les algorithmes puissent s'appliquer : i) le nombre de voxels est bien trop élevé par rapport au nombre d'observations, ii) avec un tel nombre d'éléments, il ne serait pas possible de parvenir à un résultat dans un temps raisonnable. Aussi, avons nous regroupé les voxels en 90 ensembles, sur la base de leur proximité spatiale. Chaque ensemble a approximativement la taille d'une aire corticale, et peut être considéré comme un élément du système raisonnablement indépendant des autres.

## **2<sup>ème</sup> partie**

### ***La connectivité***

La notion de connectivité est vaste, nous ne nous intéresserons qu'à la connectivité dite fonctionnelle, qui ne fait pas d'hypothèse de causalité contrairement à la notion de connectivité effective . Bien que généralement plus appréciée, cette dernière est adaptée à la boxologie de la neuropsychologie cognitive classique, mais perd tout son sens dans la perspective d'un système dynamique interdépendant répondant à une conception "émergentiste" (voir Foucher 2001 pour revue).

#### **LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE**

La notion de connectivité fonctionnelle se définit dans les termes de la théorie de l'information comme la dépendance qu'il y a entre l'activité de l'élément A et celle de l'élément B. Cette dépendance peut être caractérisée par l'information mutuelle, mais dans le cas où seules compteraient les relations linéaires, la covariance ou la corrélation suffisent.

La covariance est dépendante de l'amplitude des variations du signal autour de sa moyenne. Elle est donc proportionnelle à la fois à la variation conjointe du signal (ce qui nous intéresse), et à l'amplitude de ces variations, ce qui la plupart du temps n'a pas de sens. La corrélation en ramenant ces variations de signal à l'écart type de leur distribution s'affranchit de ce problème et ne correspond qu'à la variation conjointe du signal.

C'est l'indice utilisé en IRMf. Comme dans cette technique, il existe un bruit de très basse fréquence correspondant à des dérives lentes de signal, il est possible de les filtrer pour ne garder que les variations d'intérêt.

La co-occurrence d'activité entre deux éléments peut être liée à l'augmentation parallèle de leur activité sous l'influence du même stimulus sans qu'il y ait un lien fonctionnel entre les deux. C'est pourquoi il est souhaitable d'évaluer cette connectivité dans un état cognitif : i) stable le temps de l'évaluation, ii) et bien sûr commun entre les sujets.

## **LE CAS PARTICULIER DE L'ELECTROPHYSIOLOGIE**

Cette partie est adaptée de l'article publié dans le Journal of Neuroscience Methods, **2001** ; **111 (2), p. 83-98**. Le Van Quyen M., Foucher J.R., Lachaux J.P., Rodriguez E., Lutz A., Martinerie J., Varela F.J. "*Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony*". J'y ai assuré une partie de la programmation et du traitement, ainsi que la relecture.

### **La nécessité d'un préfiltrage :**

L'activité électrique ou magnétique prédominante n'est pas nécessairement celle qui soutient la connectivité. De nombreuses publications font état de l'importance de l'activité oscillatoire à fréquence constante dans le traitement de l'information. Mais alors que les basses fréquences prédominent en EEG-MEG, il semble que ce soient les fréquences supérieures à 10 Hz, qui supportent cette activité cognitive. Il est donc nécessaire de filtrer le signal de telle sorte que seule cette fraction soit prise en compte. D'autre part, à l'inverse de l'IRMf, il est possible que plusieurs fréquences soient intéressantes à étudier. Ainsi le signal est-il filtré sur plusieurs bandes de fréquence relativement étroites ( $\pm 2$  à  $\pm 4$  Hz).

### **Corrélation et résolution temporelle en électrophysiologie :**

Dans le cas de l'électrophysiologie, la corrélation n'est sans doute plus le bon indice à utiliser pour évaluer la connectivité fonctionnelle. En effet, il est théoriquement possible que les signaux ne soient pas parfaitement synchrones. Ce serait même un résultat attendu en raison des temps de conduction entre régions corticales distantes (~15 ms pour le faisceau

arqué, ~20 ms en trans-calleux). Or dans le cas de 2 signaux sinusoïdaux, ce qui s'approche de la situation observée lorsque nous avons affaire à 2 signaux filtrés sur une faible bande de fréquence, la covariance comme la corrélation ne seraient élevées que dans le cas d'une parfaite synchronie. Un décalage de phase entraînerait une chute de la corrélation, qui s'annulerait pour un décalage de  $\pi/2$  (~25 ms à 20 Hz). Ceci correspond à ce qu'a démontré Guillaume Marrelec pour le coefficient de corrélation  $r$  :

$$r = \cos(\phi_1 - \phi_2) \quad \text{ou } \phi_1 \text{ et } \phi_2 \text{ représentent les phases des 2 signaux}$$

Pourtant il semble difficile de croire que dans le cas où l'intervalle  $\phi_1 - \phi_2$  serait stable dans le temps, les 2 régions ne soient pas connectées.

Ce que nous cherchons à évaluer n'est donc pas uniquement la synchronie, mais le verrouillage de phase, dont la synchronie n'est qu'une situation particulière. Verrouiller en phase signifie que 2 systèmes oscillent à la même fréquence, mais pas forcément sur le même rythme. Il peut y avoir un certain décalage entre les deux systèmes, ce qui prendrait en compte des délais introduits par les temps de conduction d'une région à une autre. Ces nouveaux indices de connectivité nécessitent de basculer dans le plan temps-fréquence.

Le premier indice exploité depuis longtemps est la cohérence. Cet indice a cependant le défaut d'être composite, intégrant au facteur "verrouillage en phase" (qui nous intéresse), un facteur "cohérence d'enveloppe". Celui-ci correspond à la corrélation entre les enveloppes de puissance des 2 signaux et nous intéresse moins.

Peter Tass (Tass 1999), puis Jean-Philippe Lachaux ont proposé des indices de verrouillage en phase que nous avons comparés. La PLV (Phase Locking Value), proposée par Jean-Philippe Lachaux est l'indice que nous avons choisi pour nos travaux parce qu'il correspond à une mesure de cohérence "normalisée", ne conservant donc que la partie verrouillage en phase. En dehors de cette filiation mathématique avec des instruments existants, elle est aussi d'une plus grande maniabilité.

### La PLV (Phase Locking Value) :

On définit 2 signaux  $s_1(t)$  et  $s_2(t)$  comme verrouillés en phase, si la différence entre leur phase instantanée  $\phi_1(t)$  et  $\phi_2(t)$  est constante sur un intervalle de temps donné :

$$| \phi_1(t) - \phi_2(t) | \approx \text{constant} \quad \text{pour } t = T-\delta \text{ à } T+\delta$$

Une phase instantanée n'a de sens que dans une gamme de fréquence donnée. Les signaux doivent donc préalablement être filtrés dans une bande suffisamment étroite pour que la fréquence de la phase instantanée soit connue (sinon il s'agit de la fréquence dominante), et suffisamment large pour que la résultante ne soit pas une sinusoïde parfaitement régulière, auquel cas la différence de phase serait constante. En pratique, on utilise un filtre passe bande de  $\pm 2$  à 4 Hz autour de la fréquence d'intérêt.

L'obtention d'une phase instantanée passe par une transformation des signaux filtrés en signaux analytiques. Il s'agit de rajouter une partie complexe au signal qui lui soit orthogonale. Cela peut être réalisé de différentes façons. La plus rapide est de réaliser une transformée de Hilbert. Nous avons choisi une convolution avec une ondelette de Gabor complexe (encore appelée ondelette de Morlet). Les résultats donnés par ces deux techniques sont tout à fait équivalents. La formule de l'ondelette de Morlet est :

$$\Psi_{\tau,f}(u) = \sqrt{f} \cdot \exp^{i \cdot 2\pi f(u-\tau)} \cdot \exp^{-(u-\tau)^2 / 2\sigma^2}$$

$\Psi_{\tau,f}(u)$  est le produit d'une fonction sinusoïde de fréquence  $f$  avec une fonction Gaussienne centrée sur  $\tau$ , de déviation standard  $\sigma$ . Ce paramètre est dépendant de la fréquence  $f$  de façon à ce que le nombre de cycles soit constant quelle que soit la fréquence. Ainsi  $\sigma$  permet de régler le nombre de cycles de l'ondelette ( $= 6f\sigma$ ), ce qui correspond à sa résolution

temporelle. Par exemple, pour 7 cycles, et à 20 Hz, la résolution calculée en largeur maximale à mi-hauteur, ou FWHM, est de 140 ms.

Puis l'ondelette est convoluée avec le signal d'origine pour obtenir le signal analytique  $Sa_1(t)$ , ce qui donne sur un espace continu :

$$Sa_1(t) = \int_0^1 s_1(\tau + u) \cdot \Psi_{\tau,f}(u) du$$

On extrait la phase instantanée exprimée en radian  $\phi_1(t)$  et la puissance instantanée  $\omega_1(t)$  :

$$\begin{aligned} \phi_1(t) &= \text{imag}(\log(Sa_1(t))) && \text{avec imag} = \text{partie imaginaire} \\ \omega_1(t) &= Sa_1(t) \cdot \text{conj}(Sa_1(t)) && \text{avec conj} = \text{conjugué complexe} \end{aligned}$$

La différence ou décalage de phase instantané  $\Psi_{1,2}(t)$  est alors calculé :

$$\Psi_{1,2}(t) = |\phi_1(t) - \phi_2(t)|$$

L'indice de synchronisation (PLV pour Phase Locking Value) se calcule comme la somme vectorielle des angles  $\Psi_{1,2}(t)$  sur un intervalle de temps  $[-\delta, +\delta]$ . Cet intervalle correspond à un nombre d'éléments  $n$ , définis en nombre de cycles pour être adaptable à chaque fréquence. Pour des signaux filtrés sur une bande de fréquence relativement étroite, les variations de phase sont dues à une avance de phase d'un des signaux, donc à une fréquence légèrement plus élevée de l'un d'entre eux. On s'attend donc à ce que l'importance d'un décalage soit proportionnelle au nombre de cycles et non à la largeur temporelle de la fenêtre. Ainsi la fenêtre d'intégration temporelle est-elle fixée en nombre de cycles de la fréquence de référence, ce qui autorise une comparaison entre différentes bandes fréquentielles.

La formulation mathématique de la PLV s'effectue sur un espace discret comme suit :

$$PLV_{1,2}(t) = 1/n \sum_{t-\delta \rightarrow t+\delta} e^{i\Psi_{1,2}(t)}$$

La PLV est un indice de verrouillage de phase compris entre 0 (distribution homogène des différences de phase) et 1 (distribution en pic de Dirac des différences de phase). La moyenne de cette distribution des phases correspond au décalage de phase  $\alpha$  entre les deux signaux. Celui-ci vaut 0 pour deux signaux parfaitement synchrones ou  $\pi$  (180°) pour deux signaux en opposition de phase.

### **3<sup>ème</sup> partie**

## ***L'intégration fonctionnelle***

Ce que nous nommons intégration fonctionnelle correspond à l'étude des interactions entre tous les éléments, à l'échelle du cerveau dans son intégralité. On ne s'intéresse plus à des couples d'éléments pris isolément, mais à l'ensemble. Passer à ce niveau d'analyse suppose que l'on abandonne la vision d'une intégration fonctionnelle distribuée, c'est-à-dire pour laquelle il n'y a pas de mouvement collectif, mais de nombreux réseaux plus ou moins indépendants les uns des autres. En effet, dans ce cas, l'étude de la connectivité fonctionnelle est plus pertinente. Passer à un niveau de description dit d'intégration fonctionnelle, fait l'hypothèse qu'à l'inverse un tel mouvement collectif existe, simplifiant la description des interactions. Dans ce qui suit, nous allons faire l'hypothèse supplémentaire que lors d'une activité mentale, il n'existe qu'un seul mouvement d'ensemble de grande ampleur et à large échelle. Les éléments qui y participent constitueront ce que Tononi et coll. ont nommé "l'assemblée dynamique" . Le terme original de "dynamic core" serait littéralement mieux traduit par "noyau dynamique". Cependant le terme de "noyau" a une connotation statique qui lui vient de la taxonomie anatomique, alors qu'il faut comprendre ce concept comme une structure dont les éléments constituants changent à chaque instant, d'où le qualificatif de "dynamique". De plus, le terme de "core" sous-entend que les éléments qui le constituent sont essentiels, au cœur de la fonction. Or nous postulons que ce niveau de description est insuffisant, et que toute la richesse d'une étude à l'échelle de l'ensemble du système est de mettre en avant l'importance qu'il y a pour le "non-core", de n'être pas intégré. Comme cette partie du système mérite une étude propre, nous lui donnerons le nom de "reste" .



Autrement dit, l'assemblée dynamique correspond à l'ensemble des éléments hautement intégrés et isolés du reste. L'isolement signifie que l'assemblée dynamique et le reste sont faiblement intégrés.

Nous allons d'abord nous pencher sur le cas général exprimé avec les instruments de la théorie de l'information. Puis nous envisagerons le cas où les dépendances entre éléments sont linéaires avant d'envisager le cas particulier de l'électrophysiologie.

## **UNE MESURE DE L'INTEGRATION**

La théorie de l'information offre les instruments conceptuels à cette analyse initialement proposée par Tononi . L'information est considérée comme une quantité mesurable, proportionnelle à l'incertitude que l'on a sur l'état d'un élément, l'élément lui-même ou l'état d'un système. Plus un état 'e' est rare, plus sa survenue est porteuse d'information . Autrement dit, son information est inversement proportionnelle à sa fréquence d'occurrence ( $f_e$ ). Par définition l'information 'I' de l'état 'e' d'un élément se calcule comme suit :

$$I_e = \log (1 / f_e)$$

Un élément peut se trouver dans plusieurs états. Il est possible de calculer la quantité d'information d'un élément à partir de la connaissance que l'on a de la fréquence de ses différents états. Sa formulation correspond à une entropie 'H' d'un élément 'x' ayant 'n' états discrets :

$$H(x) = \sum_{e=1:n} f_e \cdot I_e = \sum_{e=1:n} f_e \cdot \log (1 / f_e)$$

Abordons à présent la notion de dépendance entre 2 éléments x et y, ce qui correspond à la notion de connectivité exprimée de façon générale. L'information mutuelle  $IM(x;y)$  renseigne sur la part d'information que l'on connaît déjà d'un élément 'y', connaissant l'information de

'x'. Si on définit la notion de système (noté en majuscules) comme un ensemble de plusieurs éléments (notés en minuscule), alors l'information mutuelle correspond à la perte d'information du système (x,y) par rapport à la somme de l'information de ses éléments pris isolément .

$$H(x,y) = H(x) + H(y) - IM(x;y) \quad \text{ou} \quad IM(x;y) = H(x) + H(y) - H(x,y)$$

On peut alors calculer l'isolement d'un sous-système 'Xk' (l'assemblée dynamique) du système 'X' (l'ensemble du cerveau), par rapport au reste du système (X-Xk) (le reste), comme l'information mutuelle entre ces deux systèmes. Plus elle est élevée, moins ces deux sous-systèmes sont isolés :

$$IM(Xk ; X-Xk) = H(Xk) + H(X-Xk) - H(X)$$

L'intégration (IT) d'un système 'X' est simplement la généralisation de l'information mutuelle à un plus grand nombre d'éléments . Si le système 'X' est composé de 'n' éléments 'x<sub>i</sub>' :

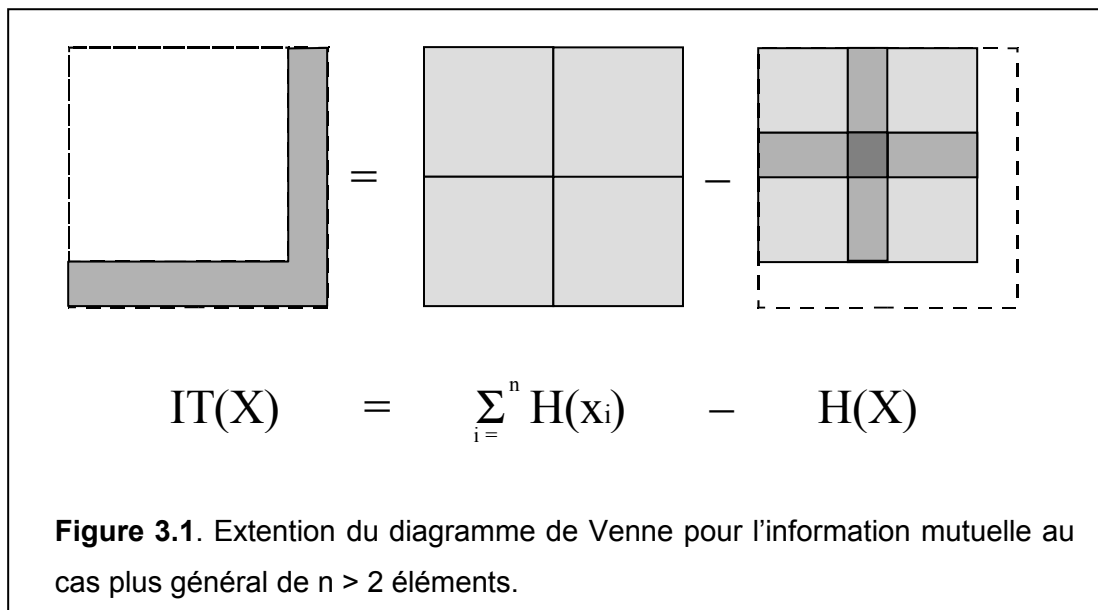
$$IT(X) = \sum_{i=1,n} H(x_i) - H(X)$$

L'intégration quantifie donc la perte d'information liée à la dépendance de chaque élément du système avec les autres (cf. fig. 3.1).

Une assemblée dynamique (Xk) se caractérise par une forte intégration de ses éléments, et une faible intégration avec le reste (X-Xk). Le rapport entre les deux s'appelle indice de groupement fonctionnel IGF :

$$IGF(Xk) = IT(Xk) / IM(Xk ; X-Xk)$$

Cet indice vaut 1 si le sous-système 'Xk' est autant intégré qu'il est intégré avec le reste. Il vaut plus de 1 s'il est plus intégré avec le reste, et l'on définit l'assemblée dynamique comme étant le sous-système 'Xk' dont l'IGF est le plus élevé de toutes les partitions possibles du système.



### IMPLEMENTATION DE LA MESURE D'INTEGRATION FONCTIONNELLE

Les formules précédentes, ont l'avantage d'être très générales. Mais elles sont difficilement applicables en l'état à des données d'imagerie fonctionnelle comme l'IRMf en raison de leur exigence en quantité de mesures nécessaires. Cependant si nous limitons notre analyse à des systèmes stationnaires, de distribution gaussienne et continue, et que seules les dépendances linéaires sont prises en compte, alors le système peut être décrit par sa matrice de variance-covariance et les calculs s'en trouvent simplifiés (Ihara 1993). Cette matrice correspond à l'ensemble des liens de connectivité fonctionnelle entre les éléments du système.

Normalement les formules ci-dessous s'expriment avec la matrice de variance-covariance, car la quantité d'information est proportionnelle à l'écart type de la distribution. Or comme

nous l'avons expliqué précédemment pour la connectivité, nous ne sommes intéressés que par les relations entre les éléments du système, quelle que soit l'amplitude de leur activité. Ainsi nous utiliserons la matrice de corrélation 'C' pour décrire le système. L'entropie continue ( $h$  – en minuscule) d'un système 'X' à 'n' éléments se calcule comme suit :

$$h(X) = \frac{1}{2} \log( (2\pi e)^n |C| )$$

Avec  $|.|$  qui signifie le déterminant de la matrice de corrélation C.

L'information mutuelle ( $mi$ ) entre un sous-système ( $X_k$ ) pouvant être l'assemblée dynamique et le reste du système ( $X; X-X_k$ ) est donné par :

$$mi(X_k; X-X_k) = \frac{1}{2} \log ( |C_{X_k}| \cdot |C_{X-X_k}| / |C_X| )$$

Enfin, l'intégration ( $it$ ) d'un système X se calcule comme suit :

$$It(X) = - \frac{1}{2} \log ( |C| )$$

Dans le cas d'un système continu, la quantité d'information n'est plus absolue (on peut même avoir des valeurs d'entropie négatives), mais reste proportionnelle (Ihara 1993). Ainsi, de façon à rendre comparable la quantité d'information à différentes tailles de sous-systèmes, le résultat a été normalisé par rapport à une distribution obtenue à partir de 10.000 systèmes aléatoires gaussiens séparés aléatoirement en sous-systèmes de taille identiques .

## **IDENTIFICATION DE L'ASSEMBLÉE DYNAMIQUE**

Le nombre de partitions différentes qu'il faudrait évaluer pour sélectionner celle avec l'IGF le plus élevé croît comme  $2^{n-1} - 1$  ou 'n' correspond au nombre d'éléments du système. Dans le cas où  $n = 90$  comme dans l'étude en IRMf, cela ferait  $\sim 6.2 \cdot 10^{26}$  possibilités, dans le cas où  $n = 148$  comme dans l'étude en MEG, cela donnerait  $\sim 1.8 \cdot 10^{44}$  possibilités. Dans les deux cas, ce chiffre reste beaucoup trop élevé pour permettre d'explorer toutes les alternatives. Tononi a proposé une stratégie intermédiaire consistant à sélectionner un certain nombre de regroupements au hasard, et garder celui dont l'IGF est le plus élevé pour s'en servir de base. À partir de cette base chaque élément est enlevé ou rajouté afin de trouver un optimum, qui ne sera sans doute pas la meilleure solution, mais qui s'en approchera.

Notre stratégie est différente. Elle consiste en une agrégation hiérarchique se basant sur le fait que les éléments de l'assemblée dynamique sont les plus intégrés et que l'essentiel de cette intégration est du premier degré (sans interaction). Dans un premier temps toutes les paires d'éléments sont considérées, et seule la paire la plus intégrée est conservée (IFG le plus élevé). Cette paire sert alors de base à laquelle sont successivement ajoutés tous les autres éléments n'en faisant pas partie. Le triplet dont l'IFG est le plus élevé, sert à son tour de base pour une nouvelle agrégation etc... Puis on trace la courbe de l'IFG en fonction du nombre d'éléments appartenant à l'assemblée dynamique, et l'IFG le plus élevé correspond à la taille de l'assemblée.

Il est probable que cette stratégie ne serait pas optimale si l'assemblée dynamique devait être sélectionnée à partir d'un seul échantillon. Mais dans le cas où elle est répétée sur un nombre conséquent d'échantillons différents, et en l'absence de biais, la moyenne devrait être proche de la solution optimale. L'assemblée dynamique est alors définie de façon statistique comme étant l'ensemble des éléments plus fréquemment sélectionnés que ne le

voudrait un tirage au hasard. En miroir, on peut définir les éléments faisant partie du reste comme les éléments moins fréquemment sélectionnés que ne le voudrait un tirage aléatoire .

## **LIEN AVEC LES STATISTIQUES MULTIVARIEES**

L'identification de l'assemblée dynamique peut être assimilée à une forme de statistique multivariée. En apparence, les deux reposent sur des mathématiques communes. Ainsi l'analyse en composante principale (ACP), consiste en une décomposition en valeur propre de la matrice de corrélation. Or le déterminant n'est autre que le produit des valeurs propres de la même matrice de corrélation.

Pourtant la philosophie des deux approches est très différente. Dans notre cas, il s'agit d'une analyse par cluster : on cherche à isoler un groupe d'éléments hautement intégrés et partageant le moins de variances possible avec le reste. À l'inverse, dans le cas d'une ACP, on suppose que le signal de chaque élément est composé d'une variance commune à tous ou au plus grand nombre. Il est évident alors que l'ACP ne peut être une façon de trouver la partition assemblée – reste. Et en effet, en pratique, les deux techniques ne mènent pas aux mêmes résultats (travail fait sur les données en IRMf, résultats non présentés).

Ainsi la finalité des deux approches n'a rien à voir. L'ACP est plutôt utilisée pour réduire la complexité des observations à un nombre plus restreint de dimensions. Il s'agit d'une approche exploratoire. Dans le cas de l'analyse proposée par Tononi, nous recherchons une structure présumée. C'est une approche motivée par une hypothèse physiologique. Néanmoins le groupement ("clustering") fonctionnelle de Tononi part d'un mélange signal physiologique et bruit qu'une ACP peut potentiellement traiter séparément. En IRMf, le moyennage des signaux issus de plusieurs voxels définissant une région permet de faire ressortir le signal signifiant, plus homogène spatialement. En MEG, le grand nombre d'essais devrait permettre de retrouver des résultats signifiants malgré le bruit.

## ADAPTATION POUR L'ELECTROPHYSIOLOGIE

Pour les mêmes raisons qu'exposées plus haut dans le cas de la connectivité, la matrice de corrélation apparaît comme trop limitative pour l'exploration de l'intégration fonctionnelle sur des données électrophysiologiques. Ainsi nous proposons de la remplacer par la matrice de PLV dans les formules proposées précédemment : une valeur analogue à l'entropie continue (signifiée par  $h^*$ ) d'un système 'X' à 'n' éléments se calcule comme suit :

$$h^*(X) = \frac{1}{2} \log( (2\pi e)^n |PLV| )$$

Avec  $|\cdot|$  qui signifie le déterminant de la matrice de corrélation PLV.

Une valeur analogue à l'information mutuelle ( $mi$ ) entre un sous-système ( $X_k$ ) et le reste du système ( $X; X-X_k$ ) est donné par :

$$mi^*(X_k; X-X_k) = \frac{1}{2} \log ( |PLV_{X_k}| \cdot |PLV_{X-X_k}| / |PLV_X| )$$

Enfin, une valeur analogue à l'intégration ( $it$ ) d'un système X se calcule comme suit :

$$it^*(X) = - \frac{1}{2} \log ( |PLV| )$$

Il n'est pas encore démontré que les valeurs d'entropie, d'information mutuelle ou d'intégration puissent être calculées à partir de la PLV, c'est pourquoi nous parlons d'analogue. En effet, la matrice de PLV est différente de la matrice de corrélation par le fait qu'elle ne s'étale pas entre  $[-1, 1]$ , mais entre  $[0, 1]$ . Pourtant elle partage nombres de ses propriétés :

- Avant tout il s'agit aussi d'une matrice de connectivité fonctionnelle.

- Comme elle, il s'agit d'une matrice symétrique par construction :  $PLV(x_i, x_j) = PLV(x_j, x_i)$ . Autrement dit, si  $PLV$  dénote la matrice entière :  $PLV = PLV'$ .
- Comme la matrice de corrélation (Tarantola 1987), elle partage les propriétés d'une matrice définie positive :
  - o En dehors du cas où tous les signaux présentent des décalages de phases aléatoires, la matrice  $PLV$  n'est pas singulière.
  - o Tous les éléments de la diagonale sont à 1, donc  $x_{ii} > 0$  quelque soit  $i$
  - o Tous les éléments hors diagonale sont  $\leq 1$ , donc  $x_{ij}^2 \leq x_{ii} \cdot x_{jj}$
  - o Pour les deux raisons mentionnées plus haut, et parce que  $x \geq 0$  quelque soit  $x$ ,  $\max |x_{jk}| \leq \max |x_{ii}|$ .

Notons par ailleurs que dans le cas où la matrice de  $PLV$  n'est pas définie positive, le calcul de l'intégration ne serait pas possible. L'obtention d'un résultat signe en pratique le respect des propriétés d'une matrice définie positive.

Cela ne démontre pas pour autant que la matrice  $PLV$  est analogue à la matrice de corrélation et peut totalement se substituer à elle, mais c'est bien pour cela que nous voulions l'utiliser. Si une démonstration complète manque encore, le fait que la matrice des  $PLV$  soit définie positive devrait suffire à la valider comme substitut de la matrice de corrélation dans les formules utilisées, tout en prenant en compte les décalages de phase.

Cependant il n'est donc pas possible de dire que les mesures que nous faisons sont réellement des mesures d'entropie, d'information mutuelle ou d'intégration au sens de la théorie de l'information (c'est ce qui reste à démontrer). Néanmoins si on admet qu'il s'agit d'analogues dans l'esprit à ces valeurs, ces indices correspondent à ce que nous recherchons.

Comme dans le domaine gaussien continue, il s'agit surtout de conserver une proportionnalité et non une valeur absolue : que les systèmes les plus connectés au sens de la  $PLV$ , soient aussi les plus intégrés. Ainsi, là encore, les résultats sont comparés à une



distribution obtenue à partir de 10.000 systèmes aléatoires gaussiens séparés au hasard en sous-systèmes de taille identiques aux sous-systèmes réels.

Prenons l'exemple du calcul de l'entropie d'un système, qui peut ensuite être extrapolé à tous les autres indices :

$$h(X) = \frac{1}{2} \log( (2\pi e)^n |PLV| )$$

Les multiplications par  $\frac{1}{2}$  ou  $(2\pi e)^n$  ne changent rien puisqu'elles sont aussi effectuées sur les données aléatoires et donc ne devraient pas avoir d'effet sur la valeur relative. Seule change la valeur de  $|PLV|$  entre les données d'observation et les données aléatoires.

Un déterminant peut se calculer comme le produit de toutes les valeurs propres de la matrice de PLV. Ainsi plus le verrouillage en phase est important entre les éléments du système  $\Rightarrow$  plus les valeurs de PLV hors diagonales sont élevées  $\Rightarrow$  plus les valeurs propres seront petites  $\Rightarrow$  plus le produit des valeurs propres sera petit  $\Rightarrow$  et donc moins l'analogie de l'entropie sera élevée.

Autrement dit le déterminant renseigne bien sur le degré de dépendance au sens d'une PLV entre les différents éléments d'un système.

Notre contribution méthodologique a concerné la mise au point d'un algorithme permettant de mettre en évidence l'assemblée dynamique de façon rapide, et d'extrapoler la méthode à d'autres mesures de dépendances comme la PLV.

Il nous fallait vérifier que ces idées débouchaient sur des résultats cohérents à travers une population de sujets. En cas de succès, cela devait avoir comme objectif d'aborder certaines questions sur l'organisation temporelle de l'assemblée dynamique qui n'avait jamais été décrite que nous allons aborder à présent.

# Chapitre 4

## Imagerie de l'assemblée dynamique en magnétoencéphalographie

*Etude de l'intégration fonctionnelle basée sur le verrouillage de phase à l'échelle de l'ensemble du cortex*

*Adapté de l'article anglais : Imaging the "Dynamic Core" with MEG  
Whole brain integration based on 20 Hz synchronous oscillations  
Devrait être soumis avant la soutenance*

*Une partie a été présentée en poster à HBM (Neuroimage 2001, S668)*

La partie méthodologique de cet article ayant été présentée plus haut, elle n'a pas été reprise dans la version française qui suit.

<sup>1</sup>Foucher JR, <sup>2</sup>Soufflet L,  
<sup>2</sup>Hodé Y, <sup>4</sup>Lachaux JP, <sup>4</sup>Martinerie J, <sup>1</sup>Danion JM, <sup>2</sup>Bojingra P

<sup>1</sup> Clinique Psychiatrique – INSERM U405

Hôpitaux Universitaires – BP 406 – 67091 Strasbourg Cedex – France

<sup>2</sup> FORENAP – Hôpitaux Psychiatriques de Rouffach

27 rue du 4ème RSM – 68250 Rouffach – France

<sup>3</sup> INSERM U678 – Hôpital de la Pitié Salpêtrière

91 Bd de l'Hôpital – 75634 Paris Cedex 13 – France

En tant que premier auteur, j'ai proposé l'idée originale, implémenté le paradigme, réalisé les expériences, programmé les algorithmes d'analyse, effectué le traitement des données et je suis en train d'assurer leur publication.

## INTRODUCTION

S'il y a peu de doute en ce qui concerne le fait que l'information soit encodée par de larges assemblées neuronales, il reste à comprendre comment le cerveau intègre l'activité de tous ces éléments en un tout cohérent. Cette propriété, que nous nommerons "l'intégration fonctionnelle cérébrale", est d'un intérêt majeur, puisqu'il a été proposé qu'elle sous-tende l'activité cérébrale consciente, et que son atteinte puisse être au cœur de pathologies comme la schizophrénie.

Les premières tentatives se sont limitées à l'exploration de l'intégration entre deux éléments, ce qui porte le nom de "connectivité fonctionnelle" dans la littérature. Une proposition théorique, stipule que cette connectivité s'opère par la synchronisation des neurones à une fréquence donnée. Cette hypothèse s'est trouvée renforcée par les observations de la coïncidence des potentiels d'actions émis par deux neurones relativement proches, uniquement lorsque ceux-ci codent pour un même objet. Cette activité présente en plus un caractère oscillatoire sur une bande de fréquence pouvant s'étaler de 15 à 100 Hz chez l'animal. Puis on constate chez l'homme des augmentations de puissance en EEG au cours de tâches reposant sur l'intégration de percepts visuels. Cela est interprété comme la synchronisation d'une plus large population neuronale à un niveau mésoscopique.

L'observation d'une parfaite synchronisation est pourtant contre-intuitive sachant que les temps de conduction d'un neurone à un autre peuvent être élevés. Localement, des temps de 2 à 5 ms sont communs. La vitesse de conduction intracorticale est faible car les fibres sont peu myélinisées. Pourtant les observations rapportent essentiellement un décalage de phase quasi nul, c'est-à-dire une synchronisation parfaite de l'activité. Or ce problème du temps de conduction croît avec la distance. Chez l'homme par exemple les temps de conduction du faisceau arqué connectant l'aire de Wernicke avec celle de Broca sont de l'ordre de 15 ms, et l'on monte jusqu'à 20 ms entre les deux hémisphères (Philippe Kahane, communication personnelle). Sur cette connectivité longue distance, les résultats sont contradictoires, certains font état de délais proportionnels à la distance, d'autres rapportent

une absence de délais . Il est possible que cette divergence ait une base technique. Par exemple, la diffusion du signal électrique en EEG de surface peut être la cause d'absence de délai entre des électrodes qui captent la même source. C'est pourquoi nous avons choisi la magnéto-encéphalographie (MEG) qui présente une résolution spatiale plus fine en raison de la quasi-absence de diffusion des flux magnétiques à l'inverse des courants électriques . De plus, par rapport aux enregistrements intracrâniens qui permettent certes des mesures à l'échelle locale, mais qui échantillonnent des régions limitées, la MEG permet l'acquisition d'un signal à l'échelle mésoscopique, tout en échantillonnant l'essentiel du cortex cérébral. Jusqu'à présent, la question de l'intégration ne se posait que pour des parties d'un système, en ne s'intéressant qu'à des éléments pris deux par deux. Une avancée théorique majeure permet d'apprécier l'intégration à l'échelle de l'ensemble du cerveau et seule cette approche peut prétendre étudier l'intégration fonctionnelle. Nous avons déjà introduit le postulat selon lequel l'intégration ne concerne qu'une partie du système cérébral que Tononi et ses collaborateurs nomment "l'assemblée dynamique" ainsi que la notion nouvelle mais complémentaire de la nécessité que cette assemblée soit isolée du reste du système. Cela afin que "l'assemblée" ne soit pas parasitée par le bruit du "reste". L'intégration est donc envisagée dans ses deux aspects : ce qui doit être intégré, et ce qui ne doit pas l'être, l'un étant aussi important que l'autre.

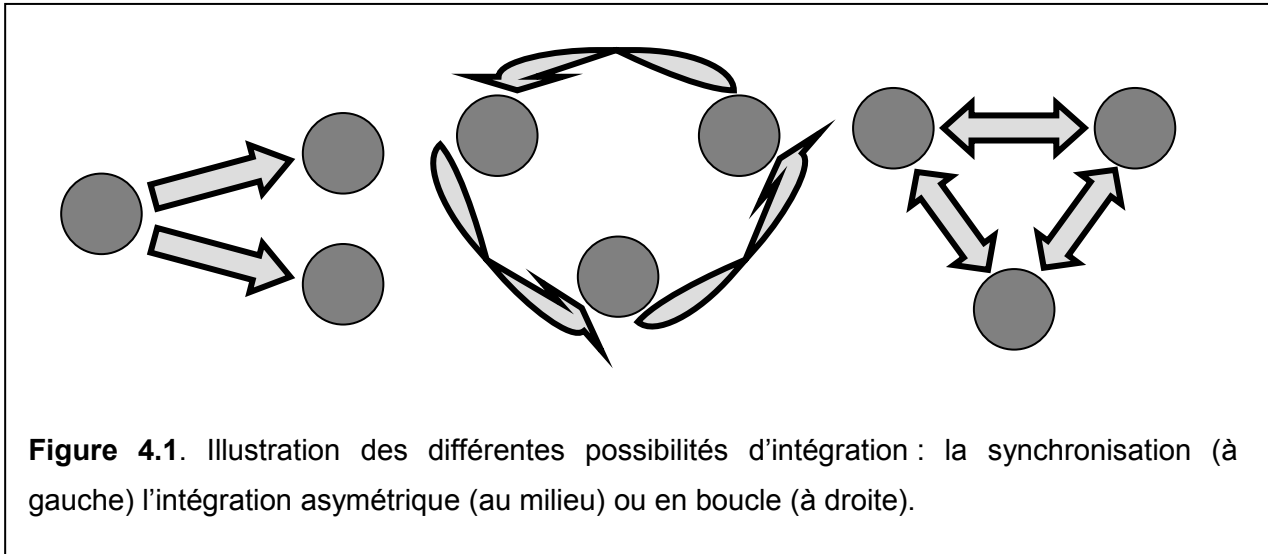
L'implémentation linéaire proposée par Tononi énonce l'hypothèse que l'intégration repose sur la corrélation de l'activité entre les différents éléments du système. Autrement dit, seuls les éléments sans décalage de phase (synchrones = délai de  $0^\circ$ ) ou en opposition de phase (délai de  $180^\circ$ ) sont considérés comme intégrés. Cela cadre avec leur proposition de fonctionnement comme un circuit réverbérant ("re-entry"), où une activité est maintenue par un oscillateur constitué de deux éléments en opposition de phase, se renvoyant l'activité l'un à l'autre . C'est ce qu'on pourrait appeler un système d'intégration en boucle. Un autre type d'intégration est l'intégration par synchronisation, c'est à dire en phase ou sans délai entre les éléments . Elle pose comme nous l'avons vu le problème des temps de conduction passant de 5 ms localement à 15 à 20 ms sur des longues distances. Reste un dernier type

d'intégration qu'on pourrait appeler asymétrique, où les oscillations d'un élément A sont transmises à un élément B avec un décalage de phase proportionnel au temps de conduction. Ce modèle correspond à une chaîne de décharge synchrone classique ("synfire chain") où A influence B sans retour, ce qui correspond à la notion de connectivité effective ou causale .

Si ces trois modes d'intégration sont adaptés au cas de deux éléments, comment l'ensemble fonctionne-t-il lorsque trois éléments ou plus sont impliqués ? Dans ce cas, l'intégration par synchronisation (tous ensemble) et l'intégration asymétrique (un élément qui dirige les autres, directement ou en cascade) semblent plus adaptées que l'intégration en boucle (cf. Fig. 4.1). Comme l'approche classique de Tononi ne permet pas de mettre en évidence des systèmes à décalages variables, nous avons introduit l'utilisation de la valeur de verrouillage de phase ou PLV comme mesure de dépendance plutôt que la corrélation (cf. 3<sup>ème</sup> chapitre).

Cette étude vise donc à répondre à trois questions dépendantes les unes des autres :

- Est-ce qu'une structure de type assemblée dynamique – reste peut être identifiée à partir de données MEG sur la base du verrouillage de phase ?
- Les structures assemblée – reste mises en évidence varient-elles en fonction du type de tâche cognitive ? En l'absence d'une telle adaptation, il serait difficile de penser qu'elles sous-tendent la cognition. Pour l'illustrer, nous avons choisi une tâche de génération de verbe.
- Enfin comment un système à plusieurs aires (plus de deux) peut-il se coordonner : l'activité oscillatoire est-elle en phase (synchronie), de décalage variable et proportionnel au temps de conduction (asymétrique) ou en boucle (en opposition de phase) ?



## METHODES

### Participants :

Huit femmes, droitières et de langue maternelle française ont été recrutées (quotient de latéralité au questionnaire d'Edimbourg de  $92 \pm 9$  % (Oldfield 1971) – âge moyen 25, de 21 à 38 ans). Les femmes ont plus fréquemment un réseau bilatéral dans les tâches de langage, ce qui doit nous permettre d'observer des réseaux à plus de deux éléments. Aucune des participantes n'avait d'antécédents médicaux ou chirurgicaux particuliers, et toutes ont donné leur consentement à leur participation à cette étude approuvée par le comité consultatif pour la protection des personnes prenant part à la recherche biomédicale (CCPPRB) d'Alsace.

### Tâche cognitive :

La structure assemblée – reste est dynamique, variant d'un instant à l'autre. Elle concerne des groupes neuronaux différents en fonction de la tâche . Il convient donc de stabiliser autant que possible l'état cognitif du sujet. Ainsi nous avons demandé aux participantes de réaliser une tâche de génération de verbe sur indice sémantique. Nous avons sélectionné 120 mots enregistrés sur un fichier sonore de 500 ms (fréquence d'échantillonnage 44100 Hz, sur 16 bits mono), précédemment sélectionnés à partir d'une base de 142 mots pour leur audibilité auprès de 10 témoins. Il s'agit de mots dissyllabiques, dont la fréquence

d'occurrence s'étend de 500 à 20.000 par million selon le Brulex . Chaque essai est structuré de la façon suivante : 1700 ms de repos, 500 ms de présentation du mot, et 5000 ms pour trouver un verbe qui soit sémantiquement associé au mot (e.g. chaise – s'asseoir). Dès qu'une solution est trouvée, les participantes appuient sur un bouton, ce qui marque la fin de la phase de génération et le début de la phase de maintien de la réponse en mémoire de travail. La fin de l'essai est signalée par un 'bip' au décours duquel les sujets prononcent le verbe généré qui est noté. Les essais sont séparés par un intervalle aléatoire entre 2000 et 3600 ms. Ce mode de présentation permet de s'affranchir des artefacts musculaires liés à l'articulation durant les périodes cognitives d'intérêt. L'enregistrement est découpé en six sessions de cinq minutes pour éviter la fatigue des participantes.

### **Mesures physiologiques :**

Les participantes sont couchées, les yeux fermés dans une pièce sombre, isolée des bruits magnétiques basse fréquence. Les sons sont produits à l'extérieur de la pièce et acheminés par une tubulure en plastique souple jusqu'à leurs oreilles. Un microphone mural permet d'entendre leur réponse. Nous avons disposé 28 électrodes en montage 10-20 enregistrées par rapport à une référence en pont entre les lobes des oreilles. L'ensemble est numérisé en même temps que les 148 capteurs d'une MEG tête entière de type MAGNES 2500 (BTi – USA). Le signal est préfiltré entre 0.001 et 200 Hz avant d'être échantillonné à 678 Hz sur 16 bits. L'avantage de la MEG est double : i) un signal qui ne diffuse pas, donc mieux localisé , ii) l'absence de référence qui pose toujours un problème dans l'interprétation des mesures de cohérence ou de synchronie.

### **Analyse des données :**

Les données MEG sont artéfactées par l'activité cardiaque, aussi le signal magnétocardiographique est préalablement éliminé selon une technique que nous avons précédemment mise au point pour l'EEG-IRMf . Le QRS cardiaque est repéré sur la piste la plus artéfactée. Puis, pour chaque voie, à partir de l'ensemble des formes (> 300 / sessions),

une décomposition en valeur propre est effectuée. Les cinq premiers vecteurs propres servent de modèle pour la régression de l'artefact. Puis les segments EEG et MEG correspondant à chaque essai sont découpés.

Ne sont conservés pour traitement de leurs résultats que les essais fructueux de chaque participante. En raison de la lourdeur d'une analyse multi fréquentielle sur 148 capteurs MEG, la fréquence d'intérêt est préalablement sélectionnée à partir des données EEG. La moyenne de la PLV entre toutes les paires d'électrodes EEG est comparée entre la situation repos et les situations de génération et de maintien pour l'intervalle 10 – 70 Hz par pas de 2 Hz sur des bandes de fréquence de  $\pm 2$  Hz. La bande de fréquence qui présente la variation la plus significative est considérée comme la fréquence d'intérêt. Celle-ci peut être légèrement différente d'un sujet à l'autre et donc la bande de fréquence de l'analyse MEG doit englober les fréquences de chacun, soit une analyse à  $20 \pm 4$  Hz.

L'analyse en connectivité fonctionnelle repose sur la PLV comme mesure de verrouillage de phase pure selon la méthode décrite plus haut . L'ondelette de convolution est de 7 cycles, de même que la fenêtre pour la sommation vectorielle des différences de phase, soit 350 ms pour 20 Hz).

L'analyse de l'intégration fonctionnelle est réalisée selon les méthodes exposées précédemment (cf. plus haut ainsi que . La recherche de la segmentation assemblée – reste est effectuée pour chaque essai réussi. Ainsi pour chaque élément du système, nous disposons de la fréquence d'appartenance à l'assemblée dynamique et celle d'appartenance au reste.

**Pour mettre en évidence une structure assemblée – reste et répondre à la question de sa validité :**

Il est possible de comparer la fréquence de sélection d'un élément appartenant à l'assemblée ou au reste par rapport à une distribution de référence réalisée à partir de 10 000 tirages aléatoires d'un nombre d'éléments identiques. Cette analyse est faite pour tous les sujets pris isolément puis en analyse à effet fixe. Nous avons donc fait l'hypothèse que la



position des senseurs par rapport aux régions cérébrales sous-jacentes est relativement préservée entre les sujets. Pour ces cartes et les suivantes, le seuil de significativité a été fixé à 0.05, ce qui veut dire que sur 148 tests, certains peuvent être faussement positifs. Il y a néanmoins une autocorrélation spatiale qui rend les tests partiellement dépendants les uns des autres, ce qui signifie que le nombre effectif de tests indépendants est sans doute très inférieur à 148.

**Pour répondre à la question de la réactivité de l'assemblée dynamique en fonction de la tâche réalisée :**

Il est possible de comparer les fréquences d'appartenance de chacun des éléments à l'assemblée en fonction de l'activité cognitive par un t-test apparié sur les huit sujets. Mais la taille des assemblées étant légèrement différente entre les diverses conditions cognitives, la fréquence est normalisée par rapport à la taille des assemblées. En prenant comme référence 0 la fin de la présentation du mot, nous avons comparé à la situation de repos (-1700 à -700 ms) : les situations d'écoute (-200 à 0 ms), de génération (150 à temps d'appui) et de maintien (temps d'appui + 200 ms à 4500 ms). Les essais pour lesquels le temps de réponse n'est pas compatible avec ces délais sont éliminés. La recherche de la structure assemblée – reste est donc effectuée pour chaque période de chaque essai à partir des matrices de PLV moyennées sur la période en question.

**Pour répondre à la question de la phase :**

Les angles de différence de phase entre les éléments appartenant à l'assemblée sont comparés aux angles de différence de phase des éléments appartenant au reste. Un histogramme de fréquences d'occurrence est calculé entre 0 et 180°, avec une résolution de 1° pour l'assemblée et pour le reste, et chaque différence d'angle est comparée par t-test apparié sur les huit participantes. Pour s'assurer que cette distribution est valable quelle que soit la distance entre les capteurs, l'étude est faite sur l'ensemble du réseau, puis uniquement sur les capteurs distants de plus de 10 cm. Enfin nous recherchons l'angle le

plus fréquent, connexion par connexion, pour vérifier que des angles différents ne concernent pas des paires spécifiques de capteurs (les plus éloignés en particulier).

### **Calcul de la puissance :**

Pour s'assurer que l'appartenance au réseau n'est pas dépendante de la puissance des signaux, une carte de puissance pour la fréquence d'intérêt (20 Hz) est calculée. Pour chaque essai, et pour chacune des périodes définies nous effectuons la moyenne du module du signal analytique (cf. 3<sup>ème</sup> chapitre).

### **Représentation 3D :**

Nous faisons l'hypothèse que les capteurs se trouvent approximativement face aux mêmes structures cérébrales chez les différents sujets. Ainsi il est possible de projeter la position de chaque capteur MEG sur le cerveau normalisé d'une des participantes.

Toutes les analyses et représentations graphiques ont été implémentées par nos soins sous Matlab 5.3 (The Mathworks inc. – Natick, USA). La normalisation de l'IRMf anatomique d'un des sujets a été effectuée avec les fonctions proposées dans SPM99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

## **RESULTATS**

### **Résultats comportementaux :**

Les participantes trouvent un verbe dans 88 ±9 % des cas, avec un temps de réponse moyen de 2253 ±457 ms. Seuls 13 ±7 % des verbes sont répétés, c'est-à-dire déjà donnés en réponse à un mot précédent. Les temps de réponse liés aux verbes répétés (2267 ±516 ms), ne sont pas significativement différents des temps de réponse des verbes non répétés (2182 ±458 ms).

**Mise en évidence et validation d'une structure assemblée – reste** (Fig. 4.2, 4.3 et 4.4) :

L'analyse multi fréquentielle basée sur les 28 électrodes EEG trouve une différence de PLV, entre repos-activité, maximale sur la bande  $20 \pm 4$  Hz, qui sert dès lors de fréquence d'intérêt pour la suite des analyses. Ces fréquences s'étendent de  $18 \pm 2$  Hz (sujet 4) à  $22 \pm 2$  Hz (sujet 2).

La figure 2 illustre les partitions assemblée – reste mises en évidence pour chacune des conditions. La distribution spatiale est donnée sous forme statistique, c'est-à-dire la probabilité pour chaque élément d'être sélectionné au hasard dans l'assemblée (couleurs chaudes) ou dans le reste (couleurs froides) pour l'ensemble des sujets. Les courbes inférieures représentent les moyennes  $\pm 1$  écart-type, et illustrent le mécanisme de partition assemblée – reste. On observe que l'indice de groupement fonctionnel (IGF) présente un pic lors de la mise en évidence d'un nombre moyen d'éléments variable en fonction de la tâche allant de 16 (au repos) à 31 (durant l'audition). Généralement le pic d'IGF, qui définit les limites de l'assemblée, coïncide avec le maximum d'intégration de celle-ci (représentation en trait plein). Au-delà de ce point, la courbe d'IGF diminue rapidement jusqu'à une inflexion qui semble correspondre au minimum d'intégration entre l'assemblée et le reste (dessiné en trait pointillé), c'est-à-dire un isolement maximal. Les éléments impliqués entre ces deux points correspondent probablement à des capteurs partiellement contaminés par du signal en provenance des deux parties, assemblée et reste, ce qui est attendu en raison de la diffusion du signal, certes plus limitée en MEG qu'en EEG, mais néanmoins présente.

Enfin les cartes de puissance à 20 Hz montrent que la disposition de l'assemblée ne répond pas uniquement aux régions présentant les augmentations de puissances les plus importantes. C'est particulièrement clair pour les régions pariétales médianes, toujours impliquées, sans que cela dépende du niveau de puissance.

La figure 4.4 illustre la robustesse de ce résultat entre les différents sujets pour la condition de maintien. Il en est de même pour la condition de génération (résultats non présentés). Certaines régions ne ressortent pas chez tous les sujets, mais cette variation n'est pas sans rappeler celle observée aussi en imagerie fonctionnelle par IRM.

**Réactivité de l'assemblée dynamique en fonction de la tâche réalisée (Fig. 4.5) :**

La figure 4.5 illustre les différences significatives qui existent non seulement entre les conditions de détection et de maintien par rapport au repos, mais aussi entre détection et maintien entre elles.

En condition de détection, l'assemblée intéresse plus fréquemment les deux lobes frontaux, et la région pariétale médiane est déplacée vers l'avant par rapport au repos. Les régions occipitales intégrées durant le repos, appartiennent plus fréquemment au reste durant la génération.

D'autre part, en condition de maintien, l'assemblée dynamique implique plus les régions frontales de chaque côté par rapport au repos. Cependant leur topographie s'étend plus vers l'arrière par rapport à la condition de génération. La région pariétale médiane est à nouveau déplacée vers l'avant en comparaison avec le repos, et l'on retrouve aussi l'intégration d'une région pariétale inférieure gauche. Les régions occipitales, en revanche, sont impliquées dans le reste, renforçant la différence avec le repos.

**Type de synchronisation** (en phase, à phase non nulle ou en opposition de phase, Fig. 4.6) :

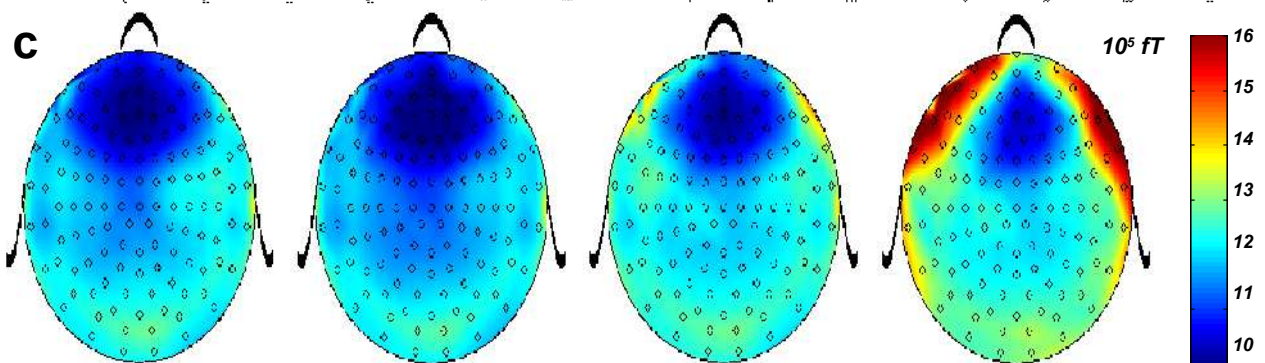
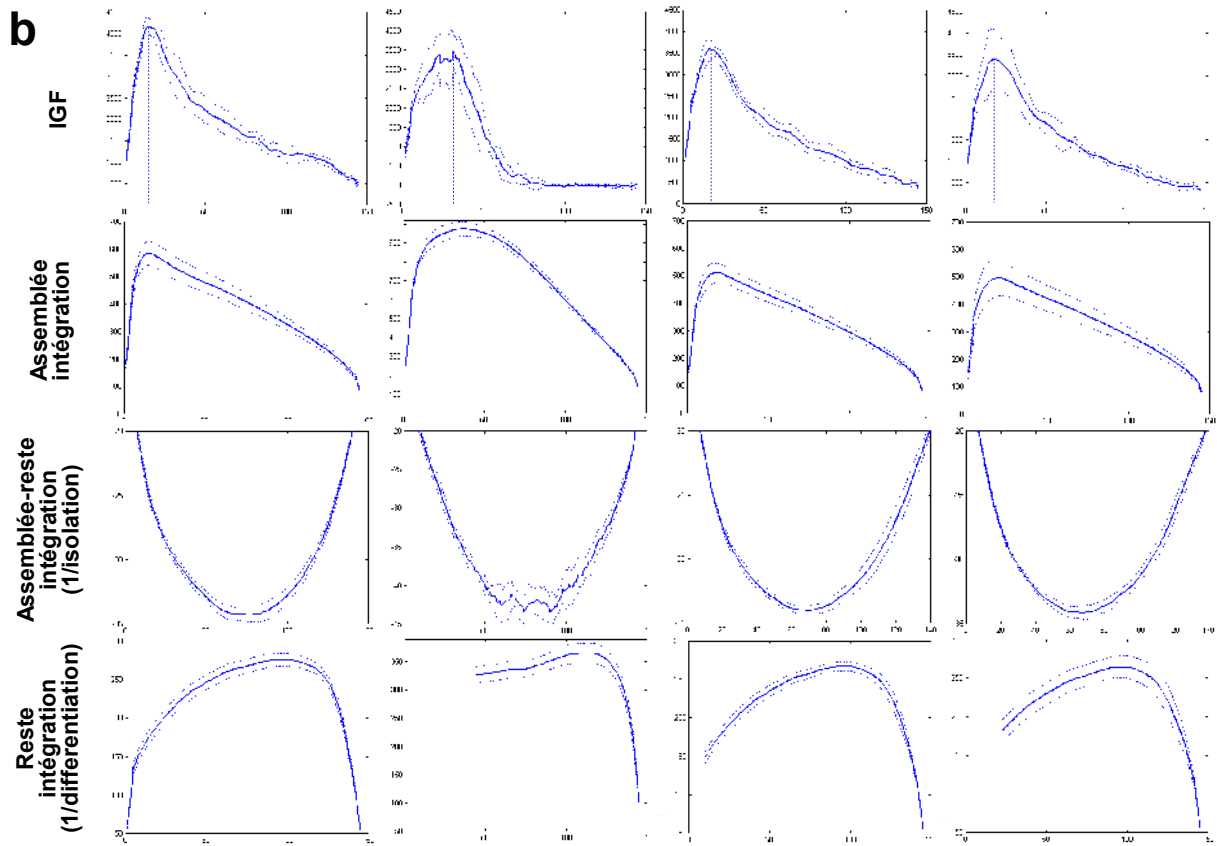
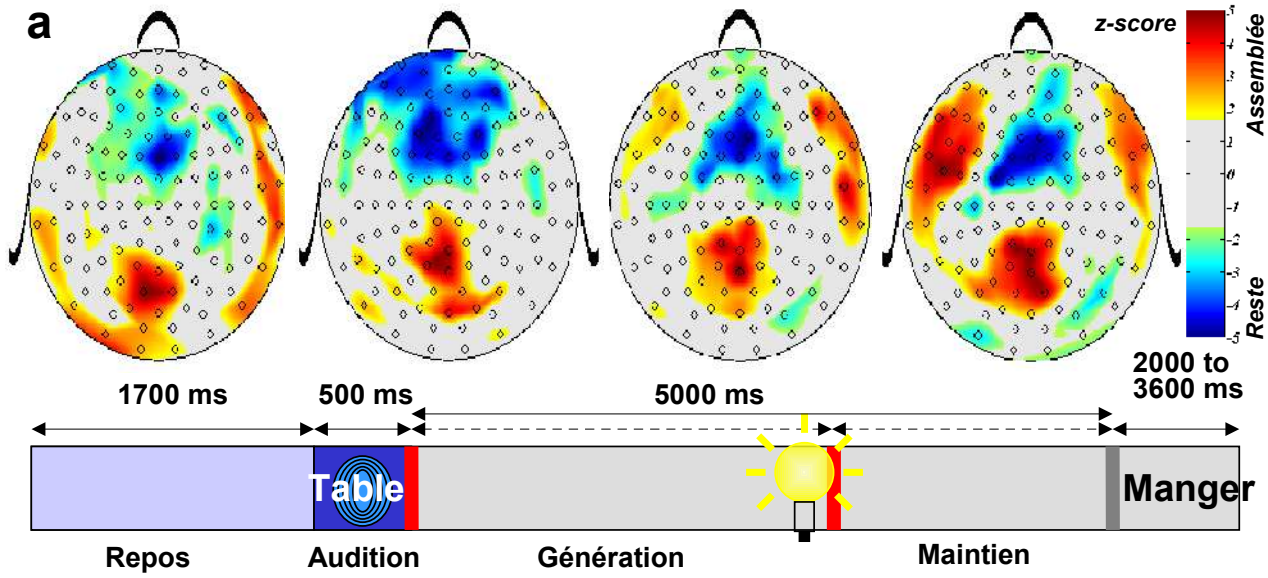
Les histogrammes de la figure 4.6a illustrent la distribution de la différence de phase pour l'ensemble des éléments faisant partie de l'assemblée (en rouge) et pour ceux faisant partie du reste (en bleu) en fonction des conditions cognitives. Les points disposés au-dessus désignent la significativité de la différence pour chaque degré d'angle de différence de phase : gris pour  $p < 0.05$ , noirs pour  $p < 0.01$ . Les histogrammes sur la ligne du haut correspondent aux angles de tout le réseau, ce qui inclut aussi bien les capteurs proches que d'autres plus éloignés. Or les capteurs proches sont très certainement influencés par des sources communes et leur synchronie est attendue (angle = 0). Ainsi sur la ligne du bas, les histogrammes correspondent aux différences d'angle pour les seuls capteurs distants de plus de 10 cm. Dans un cas comme dans l'autre, il est évident que les différents éléments

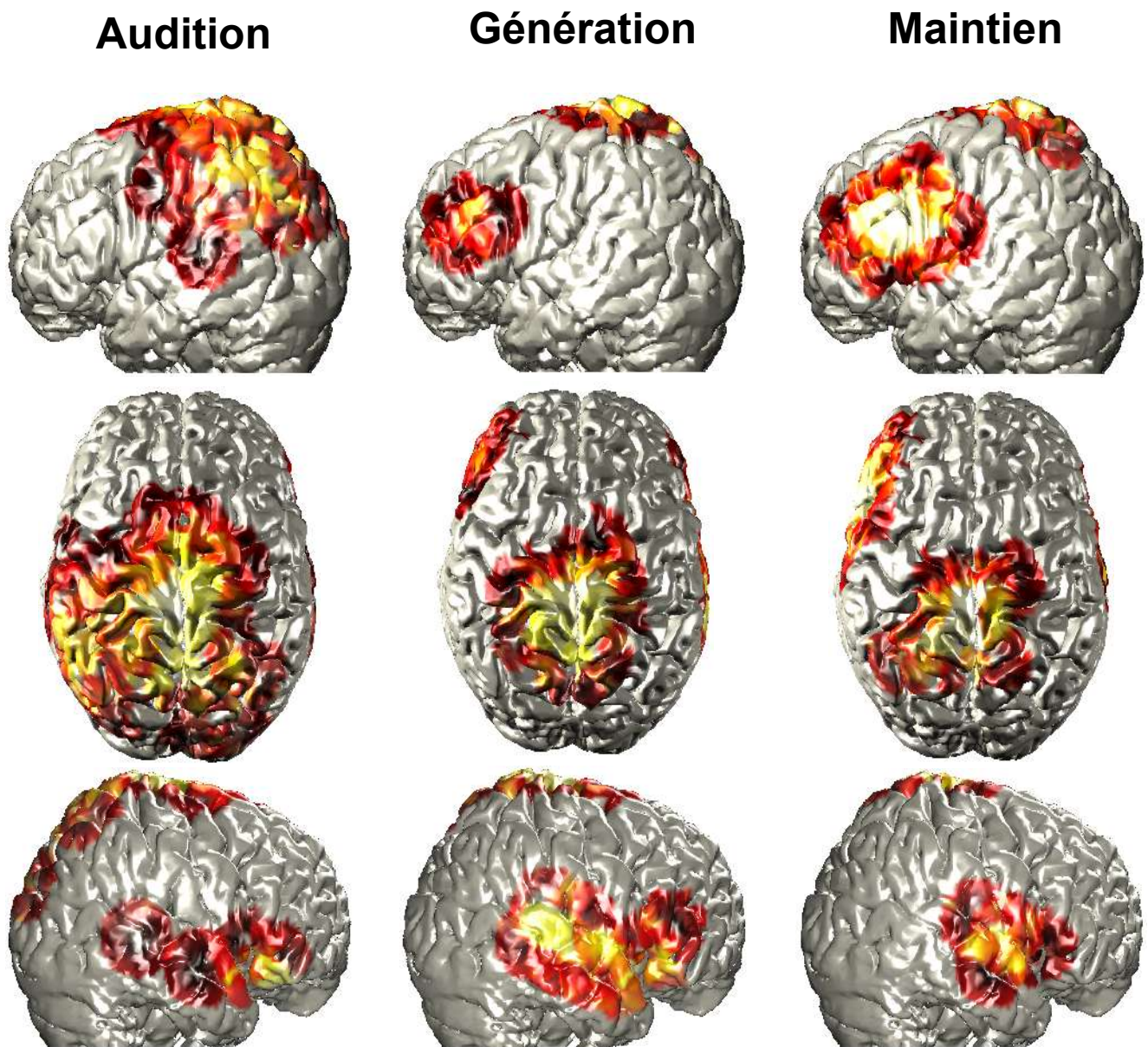
sont majoritairement en phase, c.-à-d. à délai 0 au sein de l'assemblée, et cela quelle que soit la distance qui les sépare.

La figure 4.6b illustre l'angle majoritaire pour les différentes connexions, codé en échelle de gris, de noir pour 0°, à blanc pour 180°. Les connexions sont majoritairement à délais 0 quelle que soit la topographie des capteurs et la distance qui les sépare.

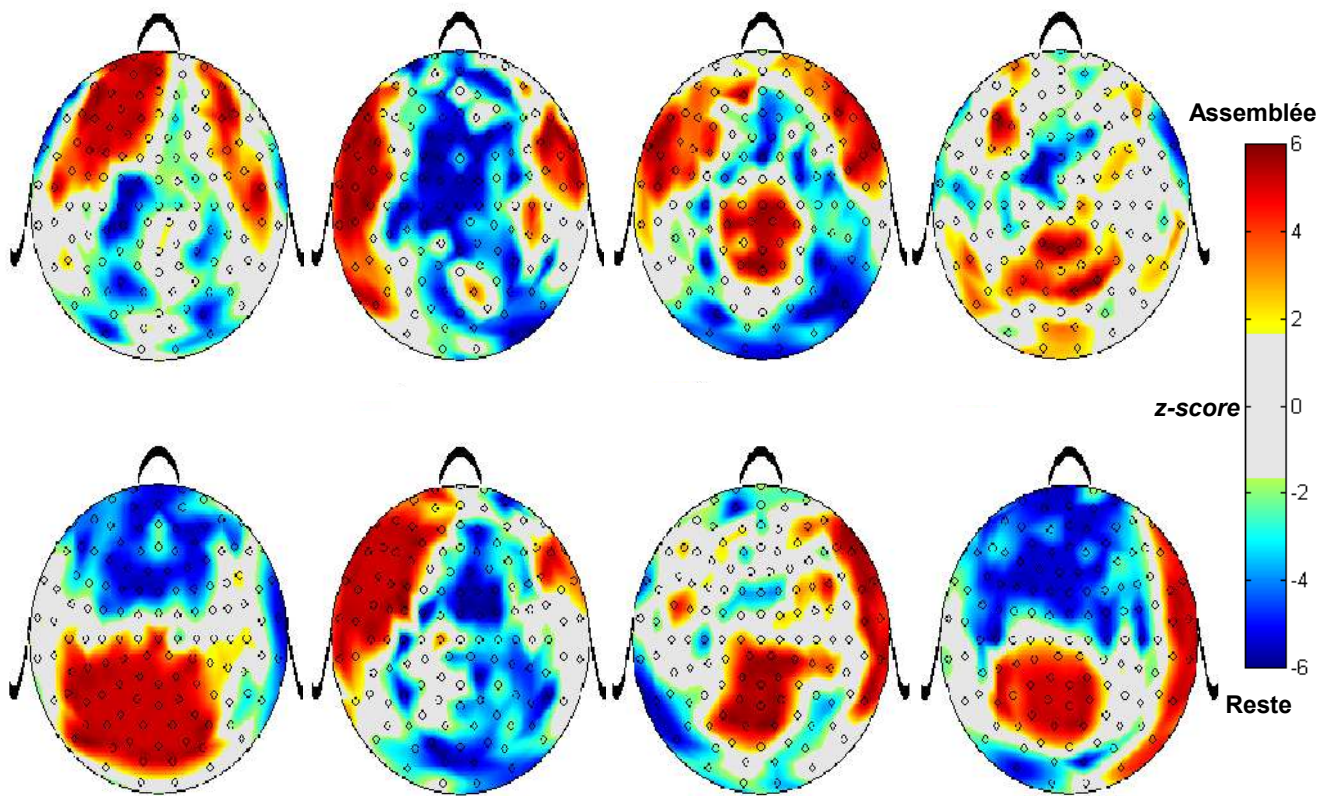
#### **Figure 4.2 (page suivante)**

**a.** Partitions assemblées – restes mises en évidence pour chacune des conditions (de gauche à droite : repos, audition, génération et maintien). La distribution spatiale est donnée sous forme statistique, c'est-à-dire la probabilité pour chaque élément d'être sélectionné au hasard dans l'assemblée (couleurs chaudes) ou dans le reste (couleurs froides) pour l'ensemble des sujets. La figure ci-dessous illustre les différentes phases de l'expérience : le repos, l'audition du mot à partir duquel les sujets génèrent un verbe et signalent qu'ils ont trouvé une réponse en appuyant sur un bouton avant de donner la réponse par voix orale au bip final. **b.** Les courbes représentent les moyennes  $\pm 1$  écart-type des valeurs de l'indice de groupement fonctionnel (IGF, premier rang) dont le maximum définit les limites de l'assemblée (en trait plein), la valeur de l'intégration de l'assemblée (second rang), la valeur de l'intégration entre l'assemblée et le reste (3<sup>ème</sup> rang) et l'intégration du reste (dernier rang). En abscisses figure le nombre d'éléments considérés dans l'assemblée, en ordonnées la valeur relative de l'intégration. **c.** Cartes des puissances à 20 Hz.





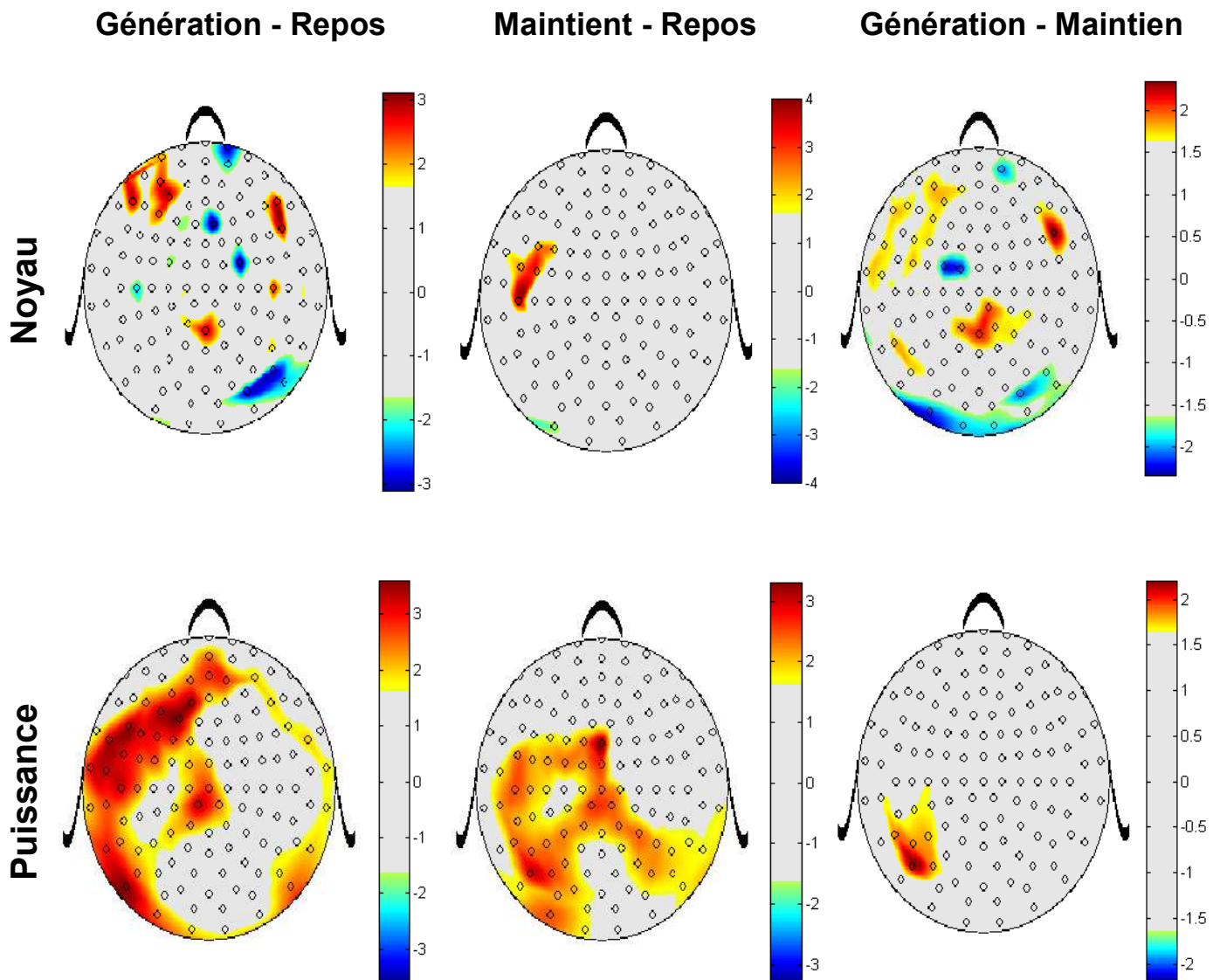
**Figure 4.3.** Projection sur un cerveau normalisé des régions participant à l'assemblée dynamique pour le repos, la génération de verbe et le maintien (respectivement de gauche à droite).



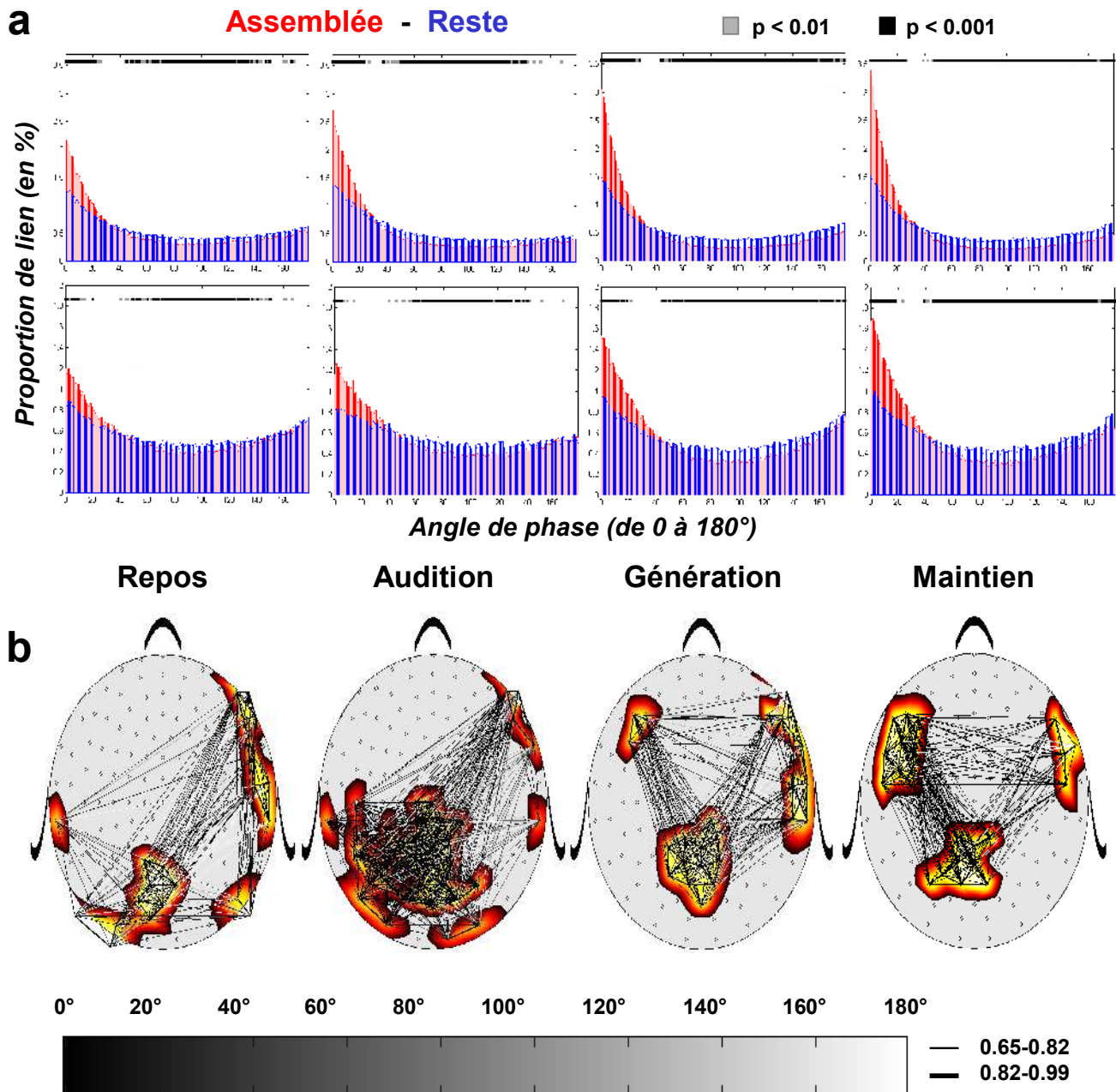
**Figure 4.4.** Illustration de la reproductibilité inter sujet pour la phase de maintien. La probabilité d'appartenance de chaque région soit à l'assemblée (couleurs chaudes), soit au reste (couleurs froides) est donnée en score z pour chacune des 8 participantes.



## Comparaisons



**Figure 4.5.** Illustration différences qui sont significatives entre les conditions de détection et de maintien par rapport au repos (à gauche et au milieu), mais aussi entre les conditions de détection et de maintien entre elles (à droite). Les différences se fondent sur la probabilité d'appartenance à l'assemblée (en haut) et sur les différences d'émission de puissance (en bas). Les résultats correspondent à un équivalent de valeur de z pour un t-test apparié (seuil à 0.05, unilatéral).



**Figure 4.6.**

**a.** Distribution de la différence de phase (en degré) pour les paires d'éléments qui font partie de l'assemblée (rouge) et pour celles qui font partie du reste (bleu) dans les différentes conditions (repos, audition, génération, maintien). La significativité est donnée par les points disposés au-dessus (gris pour  $p < 0.05$ , noirs pour  $p < 0.01$ ). Les histogrammes de la ligne du haut considèrent l'ensemble des paires, celui de la ligne du bas, seulement celles qui sont distantes de plus de 10 cm. **b.** Distribution des phases en fonction des paires à l'intérieur de l'assemblée dynamique (couleurs chaudes). Plus les liens sont codés en noir, plus l'angle de différence de phase se rapproche de  $0^\circ$ .

## **DISCUSSION**

Nos observations montrent qu'une structure de type assemblée – reste peut-être mise en évidence à partir de l'activité oscillatoire rapide. De plus, la distribution spatiale du réseau intégré s'adapte en fonction de la tâche et cela de façon compatible en grande partie avec ce qui est observé avec d'autres techniques d'imagerie fonctionnelle. Enfin l'intégration de l'assemblée s'effectue par une mise en phase de tout le réseau, quelle que soit la distance et donc quels que soient les temps de conduction entre les différentes aires.

Cinq points méritent d'être discutés :

- La fréquence de synchronisation de l'assemblée dynamique ;
- Les compatibilités et incompatibilités entre les modifications du réseau et les modifications d'activité observées en imagerie fonctionnelle tomographique ;
- Le décalage de phase en relation avec les observations faites précédemment chez l'homme et l'animal ;
- Les mécanismes pouvant expliquer l'absence de délai et les implications théoriques d'une synchronisation ;
- Les limites de ce travail.

### ***Pourquoi 20 Hz ?***

Les premières observations de synchronisations oscillatoires entre 2 neurones chez l'animal, sont faites dans une gamme de fréquence élevée : autour de 40 Hz. On parle de bande gamma, entre 25 et 100 Hz. C'est encore autour de ces fréquences, que les premières augmentations de puissance sont observées chez l'homme . Notre bande de fréquence peut paraître comparativement basse.

En MEG, il semble très difficile de mettre en évidence des oscillations induites à haute fréquence. Il est probable que le rapport S/B soit trop faible pour cela, à moins de réaliser un nombre d'essais très élevé. Mais dans notre cas, comme la bande de fréquence a été

choisie sur l'EEG, qui ne souffre pas du même problème, ce n'est pas le manque de sensibilité de la MEG qui est en cause.

En fait des modifications de synchronisation locale autour de 20 Hz sont rapportées dans des tâches plus complexes que des tâches visuelles, et en particulier dans des tâches de mémoire de travail. Il semble d'observation commune que plus le réseau concerné est grand, plus la fréquence de synchronisation est basse. Chez, l'homme, Tallon-Baudry et al. ont observé non seulement un petit réseau occipital oscillant à 40 Hz environ, suite à la perception d'un stimulus visuel, mais aussi une augmentation de puissance englobant également des électrodes frontales oscillant à 20 Hz lors du maintien de cette information en mémoire de travail. Des observations similaires ont été faites dans des tâches de langage. Des travaux effectués sur des tranches d'hippocampes ont permis de préciser la distance critique. Une activité oscillatoire gamma (25-100 Hz) peut être évoquée par une stimulation brève et intense du champ CA1. Cette activité reste locale (dans un rayon < 7mm du point de stimulation). Après quelques 200 ms suit une activité bêta (12-25 Hz), qui diffuse bien au-delà de ce petit cercle. Ces travaux ont donné naissance à une modélisation qui pour autant que la simulation soit biologiquement plausible, montre une impossibilité de synchroniser un système avec des temps de conduction importants (i.e. de grande taille) sur une fréquence gamma.

Ainsi, la fréquence que nous avons observée, est en accord avec la taille de l'assemblée dynamique qu'elle permet de coordonner.

### ***Le réseau observé peut-il être un artefact lié à une activité dipolaire ?***

La modélisation classique de l'activité électrique ou magnétique cérébrale, est le dipôle. En effet, on suppose que l'essentiel de l'activité électromagnétique enregistré au niveau du scalp, tire son origine des potentiels postsynaptiques synchrones au niveau d'un grand nombre de cellules pyramidales. Chacune d'elle peut être considérée comme un petit dipôle. Une dépolarisation au niveau de ses dendrites apicales, va déséquilibrer la répartition des charges à l'intérieur de la cellule : il y aura plus de charges négatives au bas et plus de

charges positives au haut de celle-ci. C'est la distribution asymétrique des dendrites de la cellule pyramidale qui permet son assimilation à un dipôle. La disposition dendritique plus homogène des autres cellules entraîne l'annulation des champs électromagnétiques créés entre les dendrites et le corps cellulaire. Cependant le signal d'une seule cellule est trop faible pour qu'un signal soit enregistrable. Aussi faut-il que de très nombreuses cellules ( $\sim 10^{15}$ ), toutes orientées plus ou moins de façon identique reçoivent des afférences synchrones. On peut alors représenter cette activité comme un dipôle moyen, somme vectorielle de toutes les activités élémentaires. Cette simplification facilite la résolution du problème inverse qui consiste à retrouver l'activité cérébrale la plus probablement à l'origine de l'activité enregistrée au niveau du scalp. Cette approche donne de bons résultats sur des potentiels évoqués précoces, mais semble échouer dans la modélisation des oscillations induites. Cela n'invalide pas qu'il soit possible que la région frontale et la région pariétale puissent constituer l'entrée et la sortie des lignes de champ issues d'un même dipôle. Autrement dit leur verrouillage en phase ne serait qu'un artefact.

Dans notre cas, trois arguments rendent très improbable l'explication de nos résultats par une activité dipolaire :

- Un seul dipôle ne suffirait de toute façon pas à expliquer l'activité de trois régions, il en faudrait au moins deux.
- De plus, les régions sont très éloignées les unes des autres sans la participation des capteurs situés entre elles. Une telle configuration est peu probable et en imaginant qu'elle le soit, le dipôle devrait être tellement profond i) qu'on aurait du mal à en comprendre l'origine (éventuellement le cortex insulaire), ii) et qu'il aurait très peu de chance d'être enregistré étant donné le niveau de bruit, sauf en émettant très puissamment, ce que n'indiquent pas les cartes de puissance.
- Enfin et surtout, comme il s'agirait des lignes d'entrée et de sortie d'un même dipôle, on s'attendrait à ce que les deux régions soient en opposition de phase. Or quelles que soient les deux régions que l'on prenne, elles sont en phase.

En conclusion, l'extension des régions reflète au moins en partie une réalité et ne correspond pas uniquement à une diffusion du signal. Les capteurs impliqués dans le réseau sont très vraisemblablement à l'aplomb des régions correspondantes, et c'est ainsi que nous interprétons les cartes statistiques.

***Les réseaux mis en évidence sont-ils compatibles avec les modifications d'activité observées en imagerie fonctionnelle tomographique ?***

De nombreux arguments plaident en faveur d'un lien étroit entre la réponse hémodynamique et les oscillations haute fréquence. Logothetis et coll. ont observé, chez le singe endormi, une corrélation entre l'effet BOLD en IRMf et les oscillations gamma des champs de potentiels locaux. Lors d'une étude en EEG-IRMf chez l'homme éveillé, nous avons observé que l'effet BOLD était mieux corrélé avec les émissions de puissance dans une bande de  $35 \pm 5$  Hz qu'avec les potentiels évoqués. De façon générale alors que les fréquences bêta et gamma semblent positivement corrélées à l'intensité du signal BOLD, nous avons montré que les fréquences basses (5-9.5 Hz) étaient négativement corrélées. Ce dernier effet est en accord avec la corrélation inverse qui existe entre les émissions de haute et de basse fréquence, observées chez les sujets sains.

Chez des sujets au repos, Laufs et coll. ont observé que l'effet BOLD dans la région pariétale médiane était corrélé avec la puissance dans la bande  $20 \pm 3$  Hz. Dans une bande de fréquence à peine plus large, mais centrée sur la même fréquence, nous observons de même l'implication de cette région pariétale médiane au repos.

Pour autant, le réseau quelle que soit la condition ne peut se comparer directement aux études d'activations en IRMf ou en TEP. En raison de la technique utilisée, certaines régions peuvent sembler absentes du réseau alors qu'elles sont présentes dans les études tomographiques. En effet, la MEG n'est sensible qu'aux activités corticales présentes dans les sillons (dipôles tangentiels). Mais l'inverse est aussi possible en raison du caractère relatif des études d'activation. Une activation est toujours définie par rapport à une condition de référence, il n'y a pas de niveau "absolu" d'activation, mais simplement une activité plus

importante dans une condition que dans une autre. Ainsi certaines régions peuvent être amenées à manquer dans certaines études d'activation parce que déjà actives dans la condition de référence. L'étude de l'assemblée dynamique nous donne en revanche l'ensemble des éléments intégrés dans une condition donnée, ce qui se rapprocherait d'une activation "absolue".

Pour nous rapprocher des situations d'activation, nous avons comparé la fréquence d'appartenance de chaque élément à l'assemblée entre des conditions de génération et de maintien. Les résultats montrent clairement que l'assemblée dynamique intègre des régions différentes en fonction de la tâche que doit effectuer le sujet. Ces modifications sont compatibles avec les études d'activation : intégration plus fréquente des structures frontales bilatérales par rapport au repos, plus postérieure à gauche dans la situation de maintien que dans la situation de génération. La région pariétale inférieure gauche est aussi plus fréquemment intégrée en situation de maintien. Et dans les deux conditions, l'intégration de la région pariétale médiane est décalée vers l'avant, mais sans jamais disparaître.

En conclusion, l'assemblée dynamique intègre des régions différentes en fonction de la tâche à accomplir, et cela de façon compatible, pour l'essentiel, avec les données d'imagerie fonctionnelle. Cette approche corrélative ne permet pas d'inférer un lien causal entre l'implication de ces régions dans l'assemblée dynamique et une bonne coordination cognitive. Cependant, des limitations identiques s'appliquent aux études d'activation classiques.

### ***L'absence de décalage de phase pourrait-elle être un artefact ?***

Le verrouillage de phase est très majoritairement sans délai au niveau de l'assemblée, c'est-à-dire que les éléments sont principalement en phase ou synchrones, quelle que soit la distance entre les différentes régions. Il ne peut s'agir d'un artefact lié à la référence, puisque la MEG n'en utilise pas. Elle s'apparente un peu en cela à un montage bipolaire en EEG. Et

quand bien même ce problème se poserait, la distribution beaucoup plus homogène des phases au niveau du reste rendrait improbable un effet de la référence qui devrait affecter tous les capteurs.

Si les temps de conduction devaient intervenir, on s'attendrait à des décalages s'étendant de  $54^\circ$  (15 ms) entre les régions frontales et pariétales, à  $72^\circ$  (20ms) entre les deux hémisphères. Des enregistrements intracrâniens réalisés chez des patients épileptiques ont donné des résultats contradictoires : dans une tâche de mémoire de travail spatial, le délai était, soit proportionnel à la distance (ce qui correspond à une chaîne de décharges synchrones), soit proche de 0 entre cortex pariétal et cortex extra-strié . Dans une tâche de reconnaissance de visage la différence de phase entre le gyrus fusiforme et les cortex temporaux, pariétaux et frontaux était proportionnelle à la distance . La méthode de calcul peut être responsable de différences notables dans les résultats. Ainsi, nous avons privilégié le pic de distribution, ainsi que l'a fait Catherine Tallon-Baudry dans l'article susmentionné. En revanche, il semble que Klopp et coll. aient préféré utiliser une moyenne des différences de phase en fonction des essais. Or un tel calcul sur nos distributions donne aussi des délais grossièrement compatibles avec les temps de conduction ( $\sim 63^\circ$ ). Pourtant, dans la majorité des essais, le délai est nul ...

Les données sur le verrouillage en phase longue distance mesurées au niveau du scalp sont rares. Par exemple, Eujenio Rodriguez et collaborateurs , en utilisant la PLV, ont fait état d'oscillations en phase dans une tâche de discrimination de visage. Ces synchronies intéressaient l'essentiel des régions occipitales et pariétales et pourraient peut être s'expliquer par la diffusion du signal EEG. Il n'y a pas de publication faisant état d'un délai significatif sur des mesures effectuées à partir du scalp. Il faut rappeler que celles-ci correspondent au comportement synchrone d'ensembles de neurones plus vastes (quelques  $\text{cm}^2$  de cortex) que les mesures intracrâniennes (quelques  $\text{mm}^2$  de cortex). Ainsi, du fait d'un niveau beaucoup plus élevé d'intégration requis pour permettre la détection d'un signal, il est possible que les enregistrements externes soient peu sensibles aux verrouillages de phase avec délai, de tels signaux ne se sommant pas au niveau du scalp. On ne peut donc pas



déduire des observations actuelles que des chaînes de décharges synchrones n'existent pas. Les enregistrements intracrâniens étant plus focalisés, ils sont plus adaptés à leur mise en évidence, quoique rien ne contraigne ces chaînes à avoir une activité oscillatoire, prérequis pour être détectables. En revanche, il semble clair qu'une assemblée dynamique, isolée du reste du système et intégrée selon le principe de la synchronie est le principe organisateur principal au niveau du cortex, et qu'il est peu probable que cette observation soit un artefact.

***Comment des temps de conduction élevés peuvent-ils être compatibles avec la synchronie de l'assemblée ?***

Il existe deux hypothèses, non mutuellement exclusives, pour expliquer une synchronisation malgré des délais. La première vient d'observations de synchronies induites par stimulation électrique ou pharmacologique sur tranche d'hippocampe. On peut douter de leur validité en condition écologique, mais leur mécanisme est bien compris et riche d'enseignement. Dans ce modèle, les synchronisations locales gamma ou longue distance bêta, peuvent résulter d'un rythme de fond imposé par un réseau réverbérant d'interneurones GABAergiques. Cette activité oscillatoire de fond conditionne le comportement synchrone des cellules principales. Dans le cas des longues distances, la synchronie découle de l'effet des cellules principales sur le réseau d'interneurones. Elle pourrait donc être gérée de façon distribuée, chaque partie du cortex pouvant entraîner une autre dans un échange synchrone.

Une gestion centralisée serait une alternative ou un complément. La position centrale du thalamus, en ferait un candidat potentiel comme pacemaker, véritable chef d'orchestre des oscillations synchrones corticales. Ainsi par exemple, il est possible d'induire des oscillations corticales synchrones à une échelle locale, par stimulation des noyaux intralaminaires (système de projection diffus). Pourtant les connexions thalamo-corticales seules sont sans doute insuffisantes pour maintenir la synchronisation. Engel et coll. ont montré que la déconnexion calleuse altérait la synchronisation des neurones de V1 stimulés par un même objet. Peut-être est-ce la combinaison de connexions thalamo-corticales et cortico-

corticales qui seraient nécessaires, la première pour donner la mesure, la seconde pour la remplir de notes (triangle de Laberge – Laberge 1997).

### ***A quoi sert la synchronisation de l'assemblée ?***

D'un point de vue neurophysiologique, la décharge en phase de l'assemblée dynamique va lui permettre d'avoir un "effet de masse". Dans l'environnement bruyant du cortex, le neurone fonctionne principalement comme un détecteur de coïncidence sur une fenêtre étroite d'une vingtaine de milliseconde. Autrement dit, sa probabilité de décharger est d'autant plus grande que les synapses sont actives ensemble. Vingt millisecondes représentent le temps qu'il faut pour que des afférences locales (tps de conduction > 2ms) et très lointaines (tps de conduction < 20ms) synchrones, se somment au niveau du neurone et le dépolarisent suffisamment pour le faire décharger. Autrement dit, l'assemblée dynamique du fait de son intégration synchrone a un impact maximal sur l'ensemble du système. Le reste, à l'inverse, de par sa non-intégration, ne peut avoir d'influence significative.

De plus, le renforcement synaptique dépend, pour une part, du délai qui s'est écoulé entre l'activité d'une synapse et l'émission d'un potentiel d'action par le neurone (spike dependent synaptic plasticity). Si une synapse est active dans une fenêtre de 20 à 40 ms avant l'émission d'un potentiel d'action, elle sera renforcée. Si elle est active après ou trop longtemps avant, elle sera affaiblie. Autrement dit, les synapses dont l'activité a une influence significative sur le comportement du neurone deviennent plus efficaces, les autres moins (Singer 1999). Or la probabilité d'avoir une influence est très nettement favorisée par l'effet de masse d'une population neuronale synchrone. L'assemblée dynamique a donc certainement un rôle majeur à jouer dans le modelage synaptique et donc la mémorisation. À titre d'illustration, les modèles de synchronisation sur tranche d'hippocampe, déjà évoqués, présentent cet effet mémoire : après une synchronie bêta entre deux sites de stimulation, celle-ci sera réévoquée par la stimulation d'un seul des sites, à une intensité inférieure à celle nécessaire pour l'obtenir sur un système naïf.

Le problème de la synchronisation est de ne pas sembler permettre l'échange d'information à l'intérieur de l'assemblée dynamique . Cela serait vrai si la même population neuronale était active à chaque oscillation. Or les observations faites dans le bulbe olfactif lors de la reconnaissance d'odeur, montrent qu'un neurone ne décharge pas à chaque mesure du rythme, mais seulement à certaines d'entre elles . Ainsi la stabilité de l'assemblée que nous observons en MEG n'est qu'apparente. Elle est liée à notre échelle d'observation mésoscopique. A chaque période, la population de neurones change, mais il s'agit de neurones voisins. En effet, le cortex présente une spécialisation régionale dans le traitement des informations (ségrégation fonctionnelle), qui explique que la topographie mésoscopique de l'assemblée dynamique ne change pas.

Par ailleurs nous avons accepté qu'une intégration de type "chaîne de décharge synchrone" existe à côté de l'assemblée dynamique, bien que l'instrument d'exploration ne nous permette pas de la mettre en évidence. Quelle spécificité peut-il y avoir dans le traitement de l'information réalisée par l'assemblée par rapport à ces chaînes de décharge synchrone ? L'absence de certitudes laisse la place aux hypothèses. On peut imaginer que les traitements contrôlés, qui exigent de l'action (feed-forward) et de la rétroaction (feed-back) seraient dépendantes d'une assemblée dynamique synchrone. Il y a de nombreuses spéculations sur les liens entre conscience (requis pour les processus contrôlés) et oscillations synchrones. Dans cet ordre d'idée, on peut rappeler les travaux démontrant une corrélation entre traitement attentionnel (donc conscient) et oscillations synchrones . À l'inverse, des processus automatiques, quasiment précâblés seraient tout aussi bien assurés par des chaînes de décharges synchrones, sans que celles-ci soient nécessairement oscillantes (ce qui les rendrait difficilement détectables par les techniques actuelles). Un bon exemple de ce type de processus est illustré par les tâches de classification automatique de Simon Thorpe et coll. qui ont montré qu'une réponse hautement automatisée pouvait requérir juste le temps nécessaire à la première vague de potentiels d'action pour passer du cortex visuel au cortex moteur en passant par les cortex associatifs . Ils ont rapporté, chez des sujets sains hautement entraînés à la tâche, qu'une projection brève dans le champ

visuel périphérique pouvait ne pas s'accompagner de la conscience d'avoir vu le stimulus, et entraîner pourtant un appui sur le bouton. Le sujet pensait avoir appuyé par erreur, alors que sa réponse était exacte (Simon Thorpe communication personnelle) ! Le moment d'arrivée d'une vague de potentiels d'action de ce type a toute chance de présenter un délai plus ou moins fixe après la présentation du stimulus, et de ne pas présenter d'oscillations. On peut donc s'attendre à ce que des techniques comme celle des potentiels évoqués soient plus adaptées à la mise en évidence de chaînes de décharges synchrones non oscillantes.

### ***Les limitations du présent travail***

Bien que nous nous soyons concentrés sur la bande de fréquence la plus réactive lors de l'exécution de la tâche, il est possible que d'autres bandes de fréquence aient un rôle important à jouer. Et bien que n'ayant pas été mise en évidence à ce jour, la possibilité que plusieurs systèmes de fréquence opèrent en même temps, mérite d'être explorée.

Comme nous l'avons déjà souligné à plusieurs reprises nous n'observons que des activités oscillatoires suffisamment persistantes et impliquant une vaste population de neurones. Nos observations ne vont pas à l'encontre de l'occurrence d'autres systèmes comme les chaînes de décharge synchrone, mais montrent simplement qu'une structure de type assemblée – reste peut être mise en évidence et qu'elle représente l'organisation macroscopique principale du système.

D'autres limitations de notre étude sont liées au traitement effectué. Avant tout, l'algorithme de recherche de la meilleure partition assemblée – reste n'est sans doute pas optimal. On peut considérer cependant qu'avec le nombre important d'essais effectués, elle puisse être définie statistiquement. D'autre part, les données n'ont pas été normalisées dans l'espace, comme c'est le cas en IRMf. Pour le traitement multi sujets, nous avons fait l'hypothèse que la position des capteurs par rapport aux différentes régions ne variait que faiblement entre les participants. Mais même si les sujets ont effectivement placé leur tête approximativement dans la même position dans la MEG, c'est une explication d'une partie de la variance inter-sujet.

## **CONCLUSION**

Il existe bien une structure de type assemblée-reste, identifiable à large échelle sur des enregistrements de surface. Cette structure est dynamique et inclut des régions différentes selon la tâche effectuée. L'intégration est assurée par la synchronisation de l'assemblée, le reste n'étant pas verrouillé en phase.

De nombreuses interrogations persistent, mais dans le cadre de cette thèse, cette étape est déjà suffisante pour tester les différences patients / témoins en ce qui concerne la topographie de leur assemblée dynamique, son intégration, son organisation, son isolement par rapport au reste, voir l'intégration de ce dernier.

# Chapitre 5

## L'intégration fonctionnelle dans la schizophrénie : carence ou excès ?

*Résultats préliminaires à partir de données en IRM fonctionnelle*

*Adaptation de l'article : "Functional integration in schizophrenia : too much or too little ?*

*Preliminary results on fMRI data"*

Paru dans Neuroimage, le 1<sup>er</sup> juin 2005 ; 26(2), p. 374-388

<sup>1</sup>Foucher J.R., <sup>1</sup>Vidailhet P.,

<sup>1</sup>Chanraud S., <sup>2</sup>Gounot D., <sup>2</sup>Grucker D., <sup>1,4</sup>Pins D., <sup>3</sup>Damsa C., <sup>1</sup>Danion J.-M.

<sup>1</sup> Clinique Psychiatrique – INSERM U405

Hôpitaux Universitaires – BP 406 – 67091 Strasbourg Cedex – France

<sup>2</sup> Institut de Physique Biologique – UMR 7004 – ULP-CNRS

4 rue Kirschleger – 67085 Strasbourg Cedex – France

<sup>3</sup> Serv. de psychiatrie – secteur 67 G 02 – Etablissement Public de Santé Alsace Nord

141 av. Strasbourg – 67183 Brumath – France

<sup>4</sup> Adresse actuelle du Dr Pins : JE 2375-CNRS – Université Lille 2

Hôpital Roger Salengro – 59037 Lille Cedex – France

En tant que premier auteur, j'ai proposé l'idée originale, implémenté le paradigme, réalisé une partie des expériences chez les patients et les témoins, implémenté les algorithmes, effectué le traitement des données et assuré leur publication.

## **INTRODUCTION**

Il est généralement accepté que la schizophrénie est la manifestation d'une anomalie dans le traitement de l'information, secondaire à une atteinte cérébrale occulte . Mais les modèles neurologiques classiques ne parviennent pas à expliquer l'ensemble de la symptomatologie : la schizophrénie ne correspond pas à un modèle lésionnel qu'il soit frontal ou temporo-hippocampique, pas plus qu'elle ne peut se résumer à une simple dérégulation dopaminergique comme le modèle de la maladie de Parkinson. Une des hypothèses qui a gagné en popularité ces dernières années est celle d'une disconnectivité anatomique, soit par insuffisance de contact, soit par erreur de cible, le contact s'effectuant entre cellules qui devraient être étrangères . Nous avons déjà mentionné le faisceau de présomption qui plaide pour une réduction du nombre de synapses (cf. 2<sup>ème</sup> chapitre) : la réduction du neuropile connue de longue date (Bleuler 1926), la réduction des marqueurs synaptiques sur coupes histologiques (Harrison 1999), la diminution de l'expression des ARNm des protéines synaptiques , ainsi que la reproduction des symptômes psychotiques par les antagonistes du glutamate . Mais il semble y avoir aussi des anomalies de la substance blanche : les gènes oligodendrocytaires liés à la myélinisation ont une expression réduite , la substance blanche est désorganisée et certaines pathologies de la substance blanche comme la leuco-encéphalopathie métachromatique, sont de véritables phénocopies de la schizophrénie .

Si on considère le système dans son ensemble, le versant fonctionnel de ces anomalies de connectivité anatomique pourrait être qualifié de trouble de l'intégration fonctionnelle . L'intégration est une propriété supposée du système nerveux, permettant à des neurones ségrégués au niveau du système, d'interagir en un tout cohérent . Sur le plan neurophysiologique une population de neurones qui présente un tel fonctionnement d'ensemble, lui permet d'avoir un "effet de masse" suffisant pour influencer sa propre activité ainsi que celle du reste du système (Singer 1999). En effet, le fonctionnement du neurone en détecteur de coïncidence, fait qu'il suivra plus volontiers des afférences synchrones issues d'un fonctionnement cohérent qu'il ne le fera avec des afférences désordonnées ne

parvenant pas à sommer leurs effets . Ainsi l'ensemble du système aura-t-il tendance à être dirigé par la population dont l'activité est intégrée. Sur un autre plan, l'intégration confère au système une propriété que l'on reconnaît à la conscience, qui est cette perception d'unicité irréductible de son contenu . Ainsi certains auteurs ont proposé que l'intégration neuronale puisse rendre compte de notre conscience . Cliniquement c'est bien ce qui semble manquer aux patients schizophrènes , et cette observation a enclin Bleuler à choisir le terme schizophrénie ou "pensées fragmentées" (Bleuler 1911; Bleuler 1950; Bleuler 1993). Dans l'idée de Bleuler ce morcellement ou plus exactement selon ses propres mots cette "*spaltung*" de l'unité mentale est au cœur de la pathologie (mais voir concernant d'autres troubles de la conscience dans la schizophrénie – "symptômes basiques").

Le marqueur d'un ensemble neuronal intégré est la cohérence de son activité (Singer 1993; Varela 1995). A l'échelle mésoscopique, l'activité de ce groupe est proportionnelle à l'amplitude de L'EEG et peut-être au signal BOLD en IRMf . Les différences dans l'intégration mésoscopique rendent compte des variations d'intensité d'activation entre patients et témoins au cours des comparaisons classiques voxel à voxel, en imagerie tomographique, ou de l'amplitude des potentiels évoqués et des variations de puissance, en électrophysiologie. Au niveau macroscopique l'intégration se mesure par l'interdépendance entre des signaux en provenance de plusieurs éléments mésoscopiques . Cette intégration à large échelle s'accompagne d'un accroissement des distances et d'une réduction de la connectivité anatomique, autant de facteurs susceptibles de rendre son fonctionnement plus délicat . En conséquence, ce type d'intégration serait plus sensible à toute atteinte, en particulier à des anomalies de la connectivité anatomique, autrement dit, elle serait la première à présenter des signes de faiblesse. Cela se manifesterait par des anomalies dans les traitements de l'information, en rapport avec cette intégration à large échelle, que ce soit l'attention exécutive, la mémoire épisodique ou d'autres fonctions exécutives, toutes perturbées par la schizophrénie (Green 1998). Ces constatations nous ont conduit à étudier l'intégration à large échelle chez les patients schizophrènes.



Jusqu'à présent, la plupart des tentatives de traduction d'une anomalie de la connectivité anatomique en termes fonctionnels se sont centrées sur une interdépendance linéaire entre deux aires cérébrales sélectionnées. C'est ce qu'il est convenu d'appeler la "connectivité fonctionnelle". En ce qui concerne la schizophrénie, les études en PET et en IRMf ont principalement rapporté une réduction des indices de corrélation entre deux aires. A l'opposé, l'étude de la cohérence ou de la synchronie en EEG a fourni des résultats plus divergents avec des mesures montrant une cohérence, soit élevée, soit faible.

Mais la question de l'intégration peut aussi être posée à l'échelle de l'ensemble du système, autrement dit au niveau du cerveau entier. C'est précisément l'objet de ce travail, qui pour cela, se fonde sur les bases théoriques proposées par Tononi et ses collaborateurs. Ces auteurs ont proposé qu'un fonctionnement cérébral efficace, serait le fait d'une population de neurones intégrés, appelée "assemblée dynamique", qui fonctionnerait indépendamment du "reste" du cerveau. La distinction entre ces deux parties repose sur un index de groupement fonctionnel qui évalue l'importance de l'intégration dans "l'assemblée dynamique" par contraste avec celle qui l'unirait au "reste". Le corollaire de cette hypothèse est qu'à chaque instant, il n'existerait qu'une assemblée dynamique et une seule, au moins à l'échelle macroscopique. S'il en était autrement, l'effet de masse des autres assemblées pourrait avoir une influence délétère sur l'assemblée principale (Singer 1999). Bien que le reste soit supposé se maintenir dans un état de faible intégration, cela ne signifie pas qu'il soit au repos. Ce maintien résulterait d'un processus actif puisqu'il disparaît à l'endormissement. En effet, durant le sommeil à ondes lentes, l'EEG présente une activité globalement cohérente, indice d'une connectivité fonctionnelle globale plus élevée.

Sur la base de ces prémisses, la schizophrénie pourrait provenir d'une anomalie de l'assemblée dynamique comme en témoignent le morcellement de la conscience ou l'atteinte des fonctions exécutives. L'hypothèse dominante, reprise par Tononi et ses collaborateurs, voudrait que l'assemblée dynamique soit plus faiblement intégrée chez les patients par rapport aux témoins. Mais c'est à nouveau une vision limitée à une partie du système comme si seule la partie qui effectue le traitement conscient était importante. Pourtant le

modèle permet d'envisager une autre hypothèse extrêmement séduisante au regard de certains symptômes comme les hallucinations : une faible indépendance entre l'assemblée dynamique et le reste, autrement dit une intégration excessive entre les deux constituants chez les patients. Le dysfonctionnement serait provoqué par l'irruption au sein de l'assemblée dynamique, d'une activité incontrôlée en provenance du reste. En restant sur le plan des hypothèses, cela pourrait avoir deux causes possibles : i) une trop faible intégration de l'assemblée dynamique, la rendant plus vulnérable au bruit du reste, ce qui permet de revenir à l'hypothèse dominante, ou ii) une intégration du reste trop importante qui disposerait d'un effet de masse suffisant pour interférer avec l'assemblée dynamique. Ainsi on pourrait imaginer que l'inhibition ne soit pas suffisante pour maintenir le reste dans un état de faible intégration. Le résultat serait une trop grande intégration de l'ensemble du système .

L'objectif de cette étude est d'envisager ces deux questions par ailleurs liées : i) est-il possible que les symptômes de la schizophrénie soient le résultat d'une indépendance insuffisante entre l'assemblée dynamique et le reste ? ii) si tel est le cas, est-ce dû à une insuffisance d'intégration de l'assemblée ou à une trop grande intégration du reste ?

Treize patients schizophrènes, stabilisés sous traitement, sont comparés à 11 sujets contrôles appariés. L'analyse est effectuée sur 2 séries de données d'IRMf, méthode choisie en raison de sa bonne résolution spatiale. Cependant l'assemblée a la caractéristique d'être dynamique, autrement dit de changer d'un instant à l'autre . Comme l'IRMf ne dispose pas d'une résolution temporelle adaptée, les sujets sont maintenus dans un état cognitif relativement stable durant l'imagerie. Ils ont pour instructions d'effectuer une tâche de décision lexicale dans la première série et une tâche de reconnaissance de mots durant la seconde série d'IRM fonctionnelle. Afin de pouvoir comparer nos observations à celles de la littérature, nous effectuons une double analyse : non seulement celle de l'intégration fonctionnelle en appliquant le modèle exposé plus haut, mais aussi une analyse classique, de connectivité fonctionnelle entre chacun des constituants de l'assemblée dynamique.

## **METHODES**

### **Participants :**

Treize sujets schizophrènes droitiers sans antécédents neurologiques sont enrôlés (4 femmes pour 9 hommes, d'un âge moyen de  $35 \pm 8$  ans, de 25 à 50 ans, ayant effectué  $12 \pm 3$  ans d'études). Tous répondent aux critères diagnostiques de schizophrénie selon le DSM IV. Ils sont stables depuis au moins 3 mois, et tous sauf un, sont sous traitement antipsychotique (des 12 patients, 7 prenaient un neuroleptique atypique, la dose moyenne en équivalant Chlorpromazine étant de 270 mg – de 100 à 670 mg – pour les équivalents atypiques voir Woods 2003), deux ont reçu une prescription de correcteurs anticholinergiques et deux autres des SSRI (avec un retour à la normale de l'humeur depuis au moins 3 mois). Toute autre thérapeutique, notamment par benzodiazépines ou toute consommation de drogue est considérée comme un critère d'exclusion. La symptomatologie clinique des patients est évaluée par les échelles d'Andreassen (Schedule for Assessment of Negative Symptoms =  $34.5 \pm 25$ , et Schedule for Assessment of Positive Symptoms =  $19 \pm 16$ ). Les 11 témoins ne diffèrent ni en termes de manualité (tous droitiers), d'âge ( $35 \pm 6$  ans), de sexe (3 femmes) ou de niveau d'étude ( $12 \pm 3$  ans). Aucun ne prend de médicaments ou n'a d'antécédents neurologiques ou psychiatriques. Tous les sujets ont signé un consentement éclairé avant de prendre part à cette étude approuvée par le comité consultatif pour la protection des personnes prenant part à la recherche biomédicale (CCPPRB) d'Alsace.

### **Tâches cognitives :**

Le protocole est adapté à partir de celui proposé par Henson et coll. . Les participants effectuent trois séances, une consacrée à l'entraînement et les deux autres à l'acquisition en IRMf. Chaque séance consiste en trois sessions dédiées à la décision lexicale alternant avec trois sessions dédiées à une épreuve de reconnaissance en mémoire épisodique. Ces deux

tâches comportent une présentation visuelle des stimuli et exigent une réponse rapide donnée avec la main droite. Les stimuli sont présentés durant une seconde, suivis de la présentation d'une croix de fixation durant 7 secondes. Lors de la tâche de décision lexicale les sujets doivent décider si les items présentés sont des mots ou des pseudo-mots. Durant la tâche de reconnaissance en mémoire épisodique les sujets ont pour instruction de classer le stimuli en remémoré ("remember" – R), connu ("know" – K) ou nouveau ("new" – N) en utilisant une commande à trois touches. Cette procédure R/K a été proposée à l'origine par Tulving pour évaluer les états subjectifs de conscience liées à la remémoration (Tulving 1985). Les sujets doivent répondre R si la reconnaissance est accompagnée d'une remémoration consciente. Pour le sujet, cela correspond à être capable de revivre mentalement l'épisode associé à l'encodage du stimuli, dans la spécificité de son contexte, sensoriel, spatial et temporel. Les sujets doivent répondre K si la reconnaissance s'accompagne d'une simple sensation de familiarité, sans remémoration consciente. Enfin la réponse N correspond à un mot considéré comme nouveau.

**Matériel pour les tests :**

Durant les deux séances d'imagerie, 174 mots et 60 pseudo-mots sont présentés durant les sessions de décision lexicale, et 174 mots anciens ainsi que 60 mots nouveaux durant la session de reconnaissance. Les mots sont de 5 à 8 lettres (médiane de 6), sélectionnés parmi les mots d'utilisation peu fréquente pour favoriser leur remémoration consciente ). Les pseudo-mots sont créés en changeant une lettre dans un mot réel tout en préservant les règles phonologiques de la langue française. Les stimuli sont ordonnés de telle façon qu'il y a 1 pseudo-mot toutes les 3 ou 4 présentations durant la décision lexicale et un mot nouveau toutes les 3 ou 4 présentations durant la reconnaissance . Aucun des participants n'a pris conscience de cette périodicité. Les stimuli couvrent environ 7° d'angle visuel. Ils sont présentés en utilisant des fibres optiques dédiées à l'utilisation en environnement de résonance magnétique (Avotec Inc. – Stuart, USA). Le paradigme expérimental est programmé en utilisant Expe6 et est synchronisé avec l'IRM.

**Protocole d'IRM :**

Pour l'étude fonctionnelle fondée sur l'effet BOLD, nous utilisons une séquence de rappel de l'écho par les gradients balayant l'espace K selon la technique echo-planar, en n'utilisant qu'une seule excitation par coupe (Bruker 2T / 106 volumes précédés par 5 fausses excitations afin d'obtenir une saturation partielle et donc une stabilité des temps  $T1 / TR = 3$  s / angle d'inclinaison de  $90^\circ$  /  $TE = 43$  ms / 4 mm de résolution dans le plan,  $FOV = 256$  mm, matrice de  $64^2$ , 4 mm épaisseur de coupe / 24 coupes couvrant l'ensemble du cerveau à l'exception du cervelet). Une séquence RARE-T2 est utilisée pour l'acquisition des images anatomiques ( $2T / TR = 15$  s /  $TE = 73.8$  ms / 2 mm résolution dans le plan,  $FOV = 256$  mm, matrice  $128^2$ , 2 mm d'épaisseur de coupe / 60 coupes).

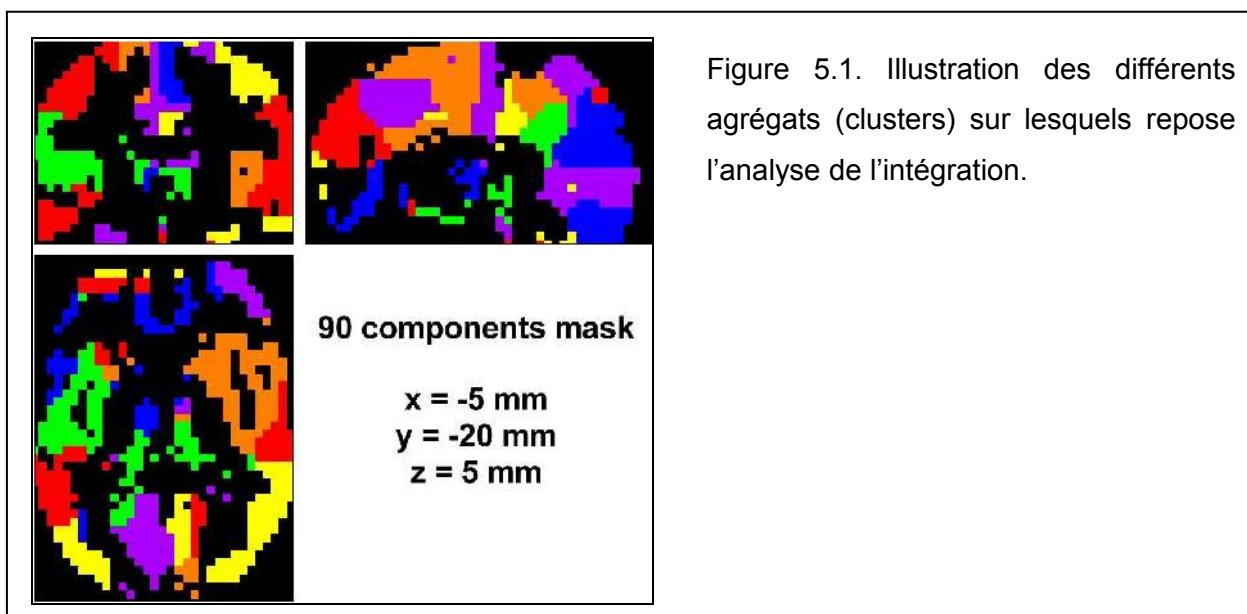
**Analyse SPM des données IRMf :**

Pour rendre les résultats de l'intégration plus aisés à comprendre, nous effectuons une analyse SPM classique (SPM99). Les images sont réalignées en utilisant la correction des imperfections du recalage par régression des paramètres de mouvement, puis elles sont normalisées spatialement et lissées (filtre gaussien 3D de 8 mm). Le contraste étudié correspond à celui qui est le plus susceptible d'avoir influencé l'intégration, c'est-à-dire le traitement de la séquence d'événements par rapport à la période inter-stimuli. Le résultat est d'abord analysé sujet par sujet et les cartes de contraste sont ensuite utilisées pour une analyse de groupe pour obtenir une statistique à effet mixte ("random effect analysis" dans les termes "SPM").

**Pré-traitement des données d'IRMf :**

Les images fonctionnelles sont réalignées, en corrigeant les imperfections du recalage par la régression des paramètres de mouvement, puis normalisées spatialement. La segmentation de l'image moyenne de tous les sujets permet de définir un masque correspondant au maximum de probabilité de présence de la substance grise. Les 11420 voxels du masque de

matière grise sont de 4x4x4 mm chacun. Ils restent malheureusement trop nombreux pour envisager une étude de la connectivité et sont donc agrégés par proximité en 90 ensembles de répartition uniforme et comprenant  $87 \pm 60$  voxels (7 – 341). La procédure informatisée n'utilise aucun a priori autre que les 90 amers de départ placés à intervalles réguliers dans les voxels correspondant à la substance grise. Un premier regroupement est effectué en utilisant la norme minimale comme indice de proximité entre chaque voxel de matière grise et chaque amer. La position des amers est recalculée pour correspondre au centre de chaque agrégat. La procédure est réitérée jusqu'à ce que moins de 5 % des voxels changent de groupe (voir résultat fig. 5.1). Ces agrégats correspondent à ce que nous nommeront les "composants" du système cérébral. Le décours temporel de chaque composant est calculé en moyennant le décours temporel des voxels qui le constituent. Toutes les sessions correspondant à une même condition sont concaténées pour chaque séance, ce qui représente 318 observations par condition et par séance. Il y a cependant trois exceptions. La première concerne un sujet schizophrène qui a demandé à n'effectuer que quatre sessions par séance : deux décisions lexicales et deux reconnaissances, mais à la répéter au cours de trois séances au lieu de deux. Ainsi pour lui on dispose de 3 séries de 212 observations par condition et par séance. Les deux autres exceptions sont des sujets schizophrènes qui n'ont pris part qu'à une séance du fait de leur anxiété. Toutes les analyses sont effectuées pour chaque séance puis moyennées sujet par sujet pour permettre une comparaison des deux groupes.



Les analyses qui suivent font l'hypothèse d'une distribution gaussienne. Mais l'étude de la distribution montre que celle-ci est supra-gaussienne, avec un excès de kurtosis ( $\gamma_2$ ) atteignant 2.76 au lieu d'être à 0 (, Sec. 1.7.12). Cette déviation par rapport à la normalité est significative pour tous les sujets à  $\alpha = 0.05$ , selon le test de Kolomorov-Smirnov (Thode 2002, Sec. 5.1.1). Pour éviter toute erreur potentielle liée à la distribution, les données sont d'abord gaussianisées. Pour cela une série aléatoire de distribution gaussienne est réordonnée de la même façon que la série originale. Afin de vérifier l'impact de cette manipulation sur les résultats, l'analyse suivante est aussi faite à partir des données d'origine, sans qu'apparaissent de différences notables autre que celle du degré de significativité.

### **Théorie du système d'analyse :**

La théorie de l'information est le cadre de cette analyse proposée à l'origine par Tononi et coll. . L'information est considérée comme une quantité mesurable, proportionnelle à la surprise provoquée par la survenue d'un événement. La quantité d'information est donc inversement proportionnelle à la fréquence de sa survenue ( $f_e$ ) . Ainsi, si l'on considère la quantité d'information apportée par un évènement particulier ( $I_e$ ) d'un composant du système, celle-ci se calcule comme suit :

$$I_e = \log(1/f_e)$$

La quantité d'information fournie par un composant du système est donnée par son entropie (H) . Elle est calculée comme la somme des informations données par tous les n évènements discrets, pondérée par la fréquence de survenue de l'évènement :

$$H \equiv \sum_{i=1}^n f_i \cdot I_i \equiv \sum_{i=1}^n f_i \cdot \log(1/f_i)$$

L'information mutuelle (IM) mesure la quantité d'information partagée par deux systèmes, X et Y (c'est à dire l'assemblée dynamique et le reste). Comme elle quantifie la dépendance entre les deux systèmes elle correspond à une mesure de l'intégration entre ces systèmes.

Sachant que la quantité maximale d'information que le système (X,Y) peut fournir est la somme des informations données par ses composants, la perte d'information due à l'interaction entre X et Y correspond à leur information mutuelle :

$$H(X,Y) = H(X) + H(Y) - IM(X;Y) \quad \text{ainsi} \quad IM(X;Y) = H(X) + H(Y) - H(X,Y)$$

Si l'assemblée dynamique est définie comme un sous-ensemble de k composants intégrés ( $X_k$ ) du cerveau (X), et le reste défini comme (X- $X_k$ ), IM mesure l'intégration entre ce sous-ensemble et le reste du système. IM est égal à 0 si l'assemblée dynamique et le reste sont indépendants, sinon elle est supérieure à 0. Ainsi le degré de dépendance (inverse de l'indépendance) entre assemblée dynamique et reste est donné par la formule :

$$MI(X_k; X-X_k) = H(X_k) + H(X-X_k) - H(X)$$

L'intégration (IT) d'un système donné X est la généralisation de cette notion d'information mutuelle d'un système de N-composants (voir Fig. 1) :

$$IT(X)_{i=1, \dots, N} = \sum H(x_i) - H(X)$$

Enfin un groupement fonctionnel est un ensemble de composants qui sont plus solidement interactifs entre eux qu'avec le reste, ce qui est une des propriétés de l'assemblée dynamique. Tononi et collaborateurs ont proposé l'indice de groupement fonctionnel suivant :

$$IGF(X_k) = IT(X_k) / MI(X_k; X-X_k)$$

Cet indice s'élève en même temps que l'intégration du noyau ( $IT(X_k)$ ) augmente et que l'intégration du noyau par rapport au reste ( $MI(X_k; X-X_k)$ ) diminue .

### **Implémentation du système d'analyse :**

Les formules pré-citées sont très générales car elles incluent tous les types de dépendances qu'elles soient linéaires ou non. Malheureusement, elles ne peuvent s'appliquer qu'à certains systèmes ayant peu d'états possibles et pour lesquels un grand nombre d'observations est disponible. Or nous travaillons sur un signal continu et nous ne disposons que d'un minimum de 212 mesures par condition et par séance, ce qui est très insuffisant. Si on considère que les séries de données d'IRMf correspondent à un signal continu, stationnaire, de distribution



gaussienne, et si nous limitons notre intérêt aux dépendances linéaires, le calcul des résultats sus-mentionnés peut être dérivé de la matrice de covariance du système (Ihara 1993). Dans ce cas, la quantité d'information est proportionnelle à la déviation standard de la série gaussienne. Or nous ne sommes intéressés que par la relation entre les composants du système quelle que soit leur amplitude. C'est pourquoi nous avons utilisé la matrice de corrélation  $C$  au lieu de la matrice de covariance. Il s'en suit que l'entropie continue ( $h$ ) d'un système de  $N$ -composants de distribution gaussienne peut être calculée ainsi :

$$h(x) = \frac{1}{2} \log( (2\pi e)^N |C| )$$

Le signe  $| \cdot |$  dénote le déterminant de la matrice. L'information mutuelle ( $im$ ) entre l'assemblée dynamique ( $X_k$ ) et le reste ( $X; X-X_k$ ) est donnée par la formule suivante :

$$mi(X_k; X-X_k) = \frac{1}{2} \log ( |C_{X_k}| \cdot |C_{X-X_k}| / |C_X| )$$

Et l'intégration ( $it$ ) du système  $X$  est :

$$It(X) = - \frac{1}{2} \log ( |C| )$$

Dans le cas d'un système continu, les mesures de l'information ne sont plus absolues mais restent proportionnelles (Ihara 1993). Donc, pour pouvoir les comparer à différents sous-systèmes comprenant un nombre de composants différent, elles sont normalisées par rapport aux mêmes valeurs calculées à partir des 10 000 systèmes aléatoires gaussiens .

La réduction de 11 420 voxels à 90 composants est motivée par le besoin i) d'être inférieur au degré de liberté ii) ainsi que de préserver un temps de calcul raisonnable.

Même ainsi, l'identification de l'assemblée dynamique ne peut pas reposer sur l'inspection de tous les sous-ensembles possibles car leur nombre augmente de façon exponentielle avec le nombre  $N$  de composants :  $2^{N-1} - 1$  (si  $N = 90$  composants, cela aboutit à  $\sim 6.2 \cdot 10^{26}$  possibilités). Si nous mettons à profit la limitation de notre travail relative aux interactions linéaires, et si nous considérons le fait que l'assemblée dynamique est supposée correspondre aux composants les plus intégrés, sans prendre en compte les interactions, il est possible de mettre en évidence cette dernière par une méthode d'aggrégations itératives. Nous commençons par calculer les valeurs d'intégration de toutes les paires du système. Puis nous sélectionnons celle qui comporte le niveau d'intégration le plus élevé.

Elle sert à ce moment de racine à laquelle chaque composant restant est alors combiné un à un de façon à mettre en évidence le trio le plus intégré. La meilleure solution sert à son tour de racine pour un nouveau cycle d'agrégation. Ce procédé est répété jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'un seul composant. Reste à déterminer la meilleure solution parmi les différentes tailles d'assemblées dynamiques potentielles. Ainsi à chaque étape on calcule : l'intégration de l'assemblée dynamique, l'intégration du reste, l'information mutuelle entre l'assemblée et le reste, ainsi que l'indice de groupement fonctionnel. L'assemblée dynamique est définie pour chaque groupe et pour chaque condition comme le nombre de composants ( $N_k$ ) présentant l'indice de groupement fonctionnel le plus élevé. L'assemblée dynamique moyenne est définie par les composants qui en font partie le plus fréquemment au décours des séances et selon les sujets, pour chaque groupe, et pour chaque condition. La probabilité pour une composante d'en faire partie par hasard, c'est-à-dire d'appartenir  $n$  fois au noyau pour  $N$  séances est simulée  $10^5$  fois. Les pourcentages simulés sont ensuite comparés à la distribution observée en tenant compte du rang (au rang  $n$ , le pourcentage significatif est plus petit que celui du rang  $n-1$ ). Enfin, les composantes peuvent être corrélées soit positivement, soit négativement. Comme l'aire motrice des droitiers fait partie du noyau chez tous les sujets, le signe de la corrélation pour toutes les autres composantes est donné relativement à cette aire. Toutes les comparaisons entre les deux groupes sont faites en utilisant un T-test bilatéral sur deux échantillons. Enfin pour contraster les deux hypothèses : intégration diminuée au niveau de l'assemblée ou augmentée au niveau du reste, l'interaction  $\text{groupe}_{(\text{patients-témoins})} \times \text{intégration}_{(\text{assemblée-reste})}$  est calculée. Le test est considéré comme significatif seulement lorsqu'il est inférieur à  $p < 0.05$ . Quand l'optimum des patients diffère de celui des contrôles, le test doit rester significatif, que la taille de l'assemblée dynamique soit estimée à partir de l'une ou l'autre population. Ceci est effectué dans les deux conditions, ce qui signifie que la probabilité d'une conjonction de 2 tests significatifs est de  $p < 0.0025$ .

Ces calculs sont réalisés initialement sur l'ensemble du cerveau, mais afin d'être certain que les anomalies sont diffuses et non confinées à un seul hémisphère ou aux relations inter-

hémisphériques, elles sont à nouveau effectuées pour chaque hémisphère droit et gauche séparément.

Nous vérifions que les résultats obtenus ne sont pas en corrélation avec l'intensité des mouvements de façon à nous assurer que l'intégration observée n'est pas un artéfact, en rapport avec des déplacements non corrigés par le recalage ou la régression des paramètres de mouvement. De plus, nous avons comparé le déplacement entre les groupes par un T-test bilatéral en utilisant les déviations standard des six transformations rigides (translations en x, y, et z, tangage, ballant et roulis).

### **Analyse de la connectivité fonctionnelle :**

La matrice de corrélation entre les composants de l'assemblée dynamique est comparée entre patients et contrôles. Comme les assemblées dynamiques ne se recouvrent pas parfaitement, cette analyse est faite non seulement sur la partie commune des différentes assemblées dynamiques (patients ET contrôles) mais aussi sur une assemblée composite incluant les composants qui font partie de l'une ou l'autre assemblée (patients OU contrôles). Toutes ces comparaisons sont effectuées par un T-test bilatéral. Pour limiter le nombre de faux positifs du fait des comparaisons multiples, seules celles qui dépassent un seuil de  $p < 0.001$  dans l'analyse à effet mixte sont rapportées. Comme nous sommes plus intéressés par la significativité au niveau de la configuration globale des différences de connectivité fonctionnelle que par l'une ou l'autre connexions spécifiques, nous calculons la probabilité de trouver N connexions significatives en fonction du nombre de tests. Enfin la significativité de chaque connexion fonctionnelle est aussi donnée après correction par la méthode de Bonferroni. Une telle correction pour tests multiples est très probablement trop conservatrice dans une situation comme la nôtre où les observations ne sont pas indépendantes.

Toutes les analyses sont faites sous Matlab 5.3 (The Mathworks inc. – Natick, USA), en utilisant les fonctions implémentées par nos soins. Pour la manipulation des images, leur réaligement, leur normalisation, leur segmentation et quelques représentations 3D nous utilisons des fonctions de la boîte à outils SPM99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

## RESULTATS

### Résultats comportementaux :

Les pourcentages de détections correctes sont significativement plus bas chez les patients schizophrènes que chez les contrôles tant en ce qui concerne la décision lexicale ( $67 \pm 23\%$  vs.  $83 \pm 5\%$ ,  $p = 0.032$ ) que la reconnaissance ( $65 \pm 22\%$  vs.  $87 \pm 9\%$ ,  $p = 0.007$ ). Les pourcentages de fausses alarmes ne sont pas significativement différents chez les patients et les contrôles (décision lexicale  $13 \pm 13\%$  vs.  $10 \pm 6\%$ ,  $p = 0.52$ , reconnaissance  $9 \pm 9\%$  vs.  $15 \pm 8\%$ ,  $p = 0.22$ ).

### Analyse SPM traditionnelle (Fig. 5.2) :

Dans les deux conditions (décision lexicale et reconnaissance), le traitement d'un événement comparé au niveau de base, active des régions similaires : de façon bilatérale, le lobule supérieur pariétal, le gyrus occipital supérieur et le cunéus ; à gauche seulement, le sillon principal de Rolando, le gyrus parahippocampique, le gyrus temporal supérieur et les gyri frontaux moyen et inférieur. Cette répartition est commune aux deux groupes même si les contrôles semblent avoir une activation plus étendue, il n'y a aucune différence même à un  $p < 0.1$  non-corrigé (T-test bilatéral). En ce qui concerne l'analyse basée sur le voxel des différents contrastes lors de la tâche de remémoration (réponses R/K/N), nous référons le lecteur à l'article de Vidailhet et coll. (non publié).

### Analyse d'ensemble de l'intégration cérébrale (Fig. 5.3) :

L'étendue de l'assemblée dynamique n'est pas significativement différente chez les patients et les contrôles. Elle comprend 21 et 23 composants chez les contrôles et 23 et 23 composants chez les patients respectivement pour la tâche de décision lexicale et celle de reconnaissance.

L'assemblée dynamique comporte des composants positivement corrélés avec la région de référence (l'aire motrice gauche). Une partie de ces composants correspond aux régions de

l'analyse SPM : l'aire motrice gauche, un réseau fronto-pariétal inférieur (plus étendu à gauche). Il y a aussi des régions qui n'ont pas de correspondants dans l'analyse SPM : l'aire occipito-temporale inférieure, le gyrus frontal moyen des deux côtés, et le gyrus frontal supérieur gauche s'étendant sur la ligne médiane. D'autres parties de l'assemblée dynamique sont négativement corrélées avec l'aire motrice gauche : le gyrus cingulaire rétrosplénial et les aires orbito-frontales des deux côtés. De façon générale là encore, non seulement les assemblées dynamiques sont très similaires entre patients et contrôles à l'intérieur de chaque condition, mais aussi entre les différentes conditions. Cependant, il y a une tendance chez les patients à présenter un noyau réparti de façon plus bilatérale que chez les contrôles, principalement dans les régions frontales.

L'isolement fonctionnel de l'assemblée dynamique par rapport au reste peut être interprété en utilisant deux types de mesures : i) une mesure absolue qui est l'information mutuelle entre ces deux parties, mais qui donne une mesure de dépendance et qu'il faut donc interpréter ainsi : plus sa valeur est élevée, moins l'assemblée dynamique peut être considérée comme isolée (ou indépendante) de façon absolue, ii) une mesure relative qui correspond à l'indice de groupement fonctionnel, pour lequel, inversement plus la valeur est élevée, meilleur est le niveau d'isolement fonctionnel, relativement au niveau d'intégration de l'assemblée dynamique.

Les résultats vont dans le sens d'une insuffisance d'isolement entre assemblée dynamique et reste en niveau absolu, comme le montre une information mutuelle significativement plus élevée chez les patients ( $p = 0.012$  et  $p = 0.036$  respectivement pour la décision lexicale et la reconnaissance – conjonction significative à  $p = 1.4 \cdot 10^{-3}$ ). Contrairement à l'hypothèse d'une insuffisance d'intégration au niveau de l'assemblée dynamique, celle-ci a même tendance à être supérieure chez les patients sans que cette différence soit significative. L'alternative que nous avons envisagée, c.-à-d. un niveau d'intégration anormalement élevé du reste, est en revanche confirmée ( $p = 0.015$  et  $p = 0.021$  respectivement pour la décision lexicale et la reconnaissance – conjonction significative à  $p = 4.4 \cdot 10^{-4}$ ). Comme on peut s'y attendre, l'interaction entre ces deux résultats est significative ( $\text{groupe}_{(\text{patients-témoins})} \times \text{intégration}_{(\text{assemblée-}}$

reste) significative à  $p = 3.7 \cdot 10^{-5}$  et  $p = 1.9 \cdot 10^{-5}$  respectivement pour la décision lexicale et la reconnaissance). Il est intéressant de noter l'absence de différence de l'indice de groupement fonctionnel ( $p > 0.3$  dans les deux tâches) malgré une plus grande intégration entre assemblée dynamique et reste, ce qui pourrait être dû à cette intégration plus élevée de l'assemblée chez les patients. On peut donc conclure que l'intégration assemblée-reste est excessive en valeur absolue mais non en valeur relative.

Dans les tâches de décision lexicale et de reconnaissance, l'intégration du reste est significativement corrélée avec le score global de symptômes négatifs (SANS –  $r = 0.67$  et  $0.63$ ,  $p = 1.4 \cdot 10^{-3}$  et  $3.6 \cdot 10^{-3}$  – Fig. 5.4b). Il en est de même de l'intégration assemblée-reste ( $r = 0.40$  et  $0.48$ ,  $p = 0.07$  et  $0.035$  – Fig. 5.4a). Les sous-scores d'anhédonie et d'attention sont les plus fortement corrélés (s'étalant entre  $r = 0.52$  et  $0.68$ ). Inversement, quelle que soit la tâche, aucun des indices n'est corrélé avec le score SAPS, les performances (détections correctes ou fausses alarmes), la dose de neuroleptique en équivalent chlorpromazine ou le type de neuroleptique (typique ou non). Pour toutes les comparaisons susmentionnées,  $r$  reste dans un intervalle de  $[-0.15, 0.3]$  ( $p > 0.15$ ).

Les patients présentent des mouvements plus amples que les contrôles pour la décision lexicale sur la translation en  $y$  ( $t_{22} = 2.31$ ,  $p = 0.031$ ) et le tangage ( $t_{22} = 2.31$ ,  $p = 0.031$ ). Cependant toutes les comparaisons pour la tâche de reconnaissance sont négatives et nous ne trouvons aucune corrélation quelle que soit la valeur d'intégration testée. Cela rend peu vraisemblable l'implication du mouvement dans les différences d'intégration entre groupes.

### **Analyse de la connectivité fonctionnelle** (Fig. 5.5) :

La Figure 5.5 montre que la connectivité fonctionnelle de l'assemblée dynamique est différente entre patients et contrôles. Le patron des différences est très similaire d'une condition à l'autre et quelle que soit la façon de définir l'assemblée dynamique entre les deux populations (assemblée composite ou commune). Les sujets schizophrènes présentent une connectivité fonctionnelle réduite entre les régions frontales et postérieures (aires temporale inférieure, pariétale, cingulaire rétrospinale) dans les deux hémisphères même si cela est

plus frappant à gauche (lignes bleues). D'un autre côté, la connectivité fonctionnelle des patients est augmentée entre des régions à l'intérieur du lobe frontal droit et entre les lobes frontaux droit et gauche (lignes rouges).

**Analyse de l'intégration hémisphérique :**

La concentration des excès de connectivité fonctionnelle sur les relations inter-hémisphériques et intra-frontale droite soulève la question de savoir si l'hémisphère droit (ou simplement le lobe frontal droit) pourrait être responsable de l'absence de déficit d'intégration au niveau de l'assemblée dynamique, pas simple phénomène de compensation. Cela n'est pas sans rappeler les hypothèse concernant la schizophrénie et la latéralisation hémisphérique . Pourtant l'analyse faite sur l'un ou l'autre hémisphère pris isolément, retrouve des résultats similaires à ceux décrits pour le cerveau dans son entier. De ce fait, il est possible d'affirmer que ces anomalies sont diffuses et non confinées à l'un ou l'autre hémisphère ou encore aux relations inter-hémisphériques.

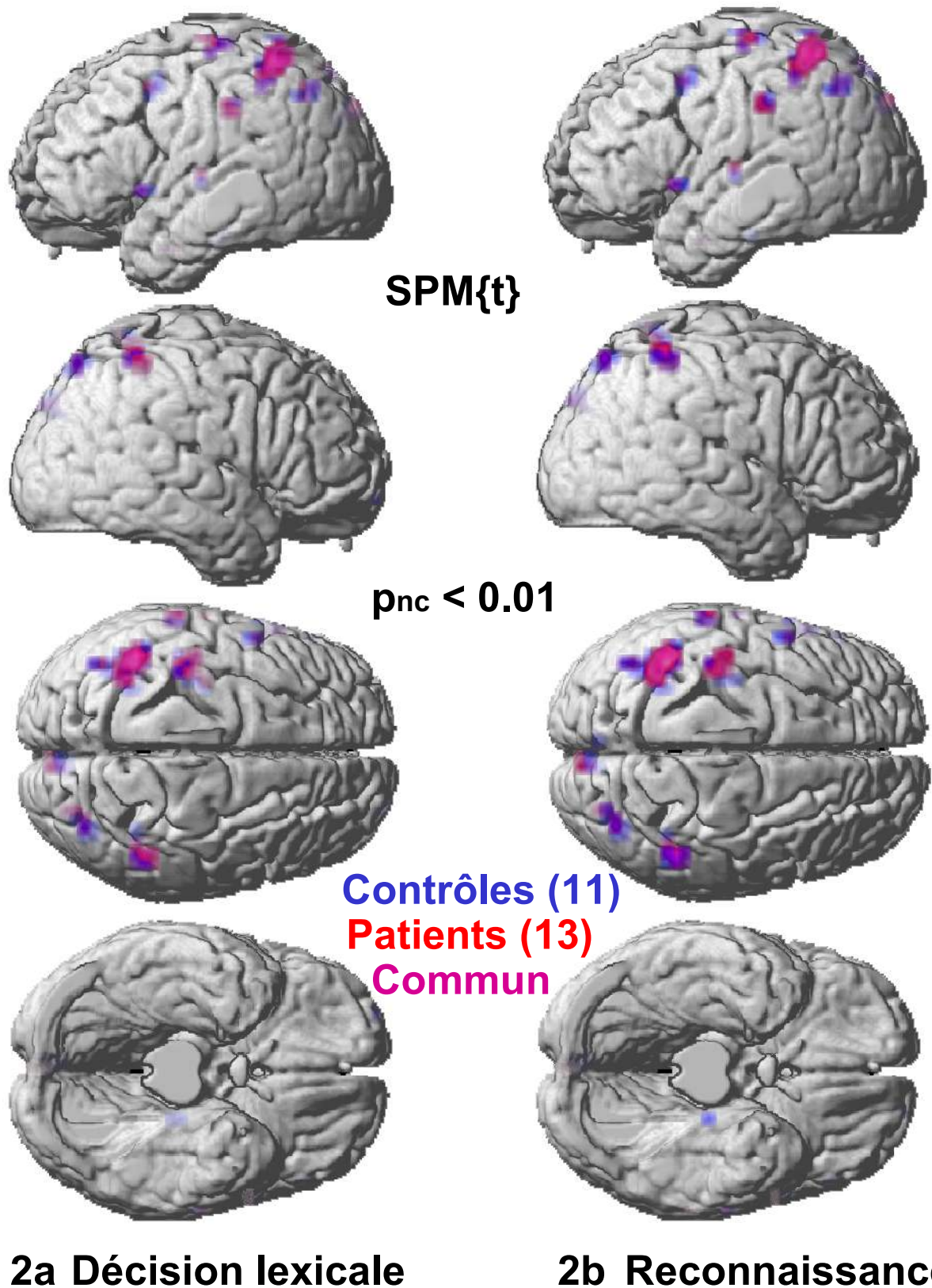
**Légende de la figure 5.3. (cf. page 137)**

**a.** Distribution spatiale de l'assemblée dynamique des contrôles (à gauche) et des patients (à droite) pour la tâche de décision lexicale (régions significatives en inter sujet à  $p < 2.10^{-5}$ ). **b.** Données similaires pour la tâche de reconnaissance **c.** Valeurs de l'intégration fonctionnelle normalisée pour l'assemblée dynamique (à gauche), le reste (au milieu) et entre reste et assemblée (à droite). Pour chaque graphique, les valeurs sont données pour la tâche de décision lexicale (ensemble de barres de gauche) et pour la tâche de reconnaissance (ensemble de barres à droite), pour les patients (rouge) et les témoins (bleu).

**Légende de la figure 5.5. (cf. page 139)**

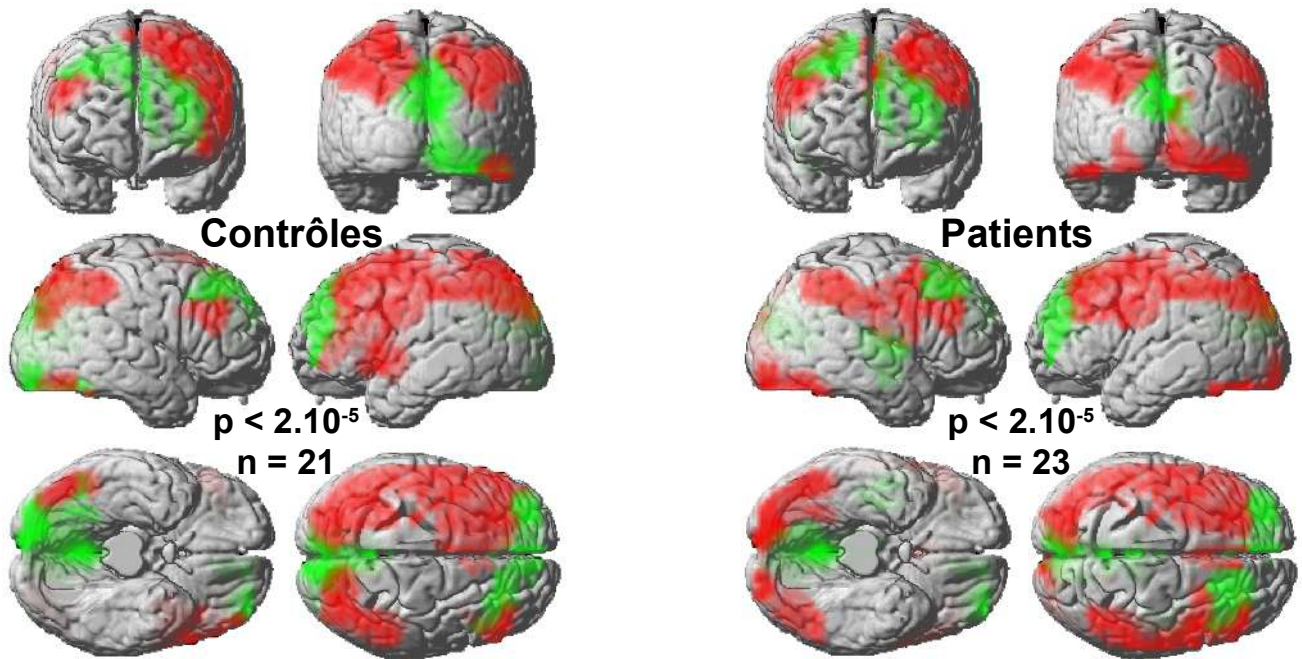
Connectivités fonctionnelles entre les paires d'éléments appartenant à l'assemblée dynamique pour les tâches de décision lexicale (en haut) et de reconnaissance (en bas). L'assemblée dynamique étant légèrement différente entre patients et témoins, les différences peuvent être explorées soit dans un ensemble défini comme les éléments appartenant à l'assemblée chez les patients OU chez les témoins (ass. composite à gauche), ou comme les éléments appartenant à l'assemblée chez les patients ET chez les témoins (ass. commune à droite). Seules les différences significatives à  $p < 0.001$  sont présentées. Le trait est d'autant plus gros que la différence intergroupe est importante. La couleur dépend du sens de la différence, soit les patients présentent une connectivité plus importante (en rouge), soit ce sont les témoins (en bleu).



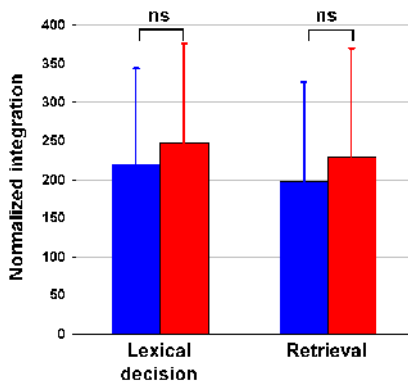


**Figure 5.2.** Différences inter-groupe du niveau d'activation lié à la tâche dans les conditions 'décision lexicale' à gauche et 'reconnaissance' à droite. Les régions en bleu correspondent aux activations des sujets contrôles, en rouge à celles des patients, et en mauve aux régions communément activées par les deux groupes. Seuil de 0.01 non corrigé (effet aléatoire), extension à 1 voxel (4 x 4 x 4 mm, soit 64 mm<sup>3</sup>).

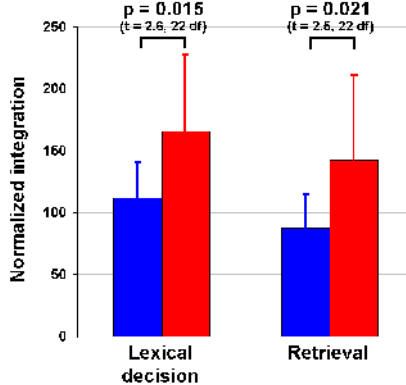
### 3a Décision lexicale



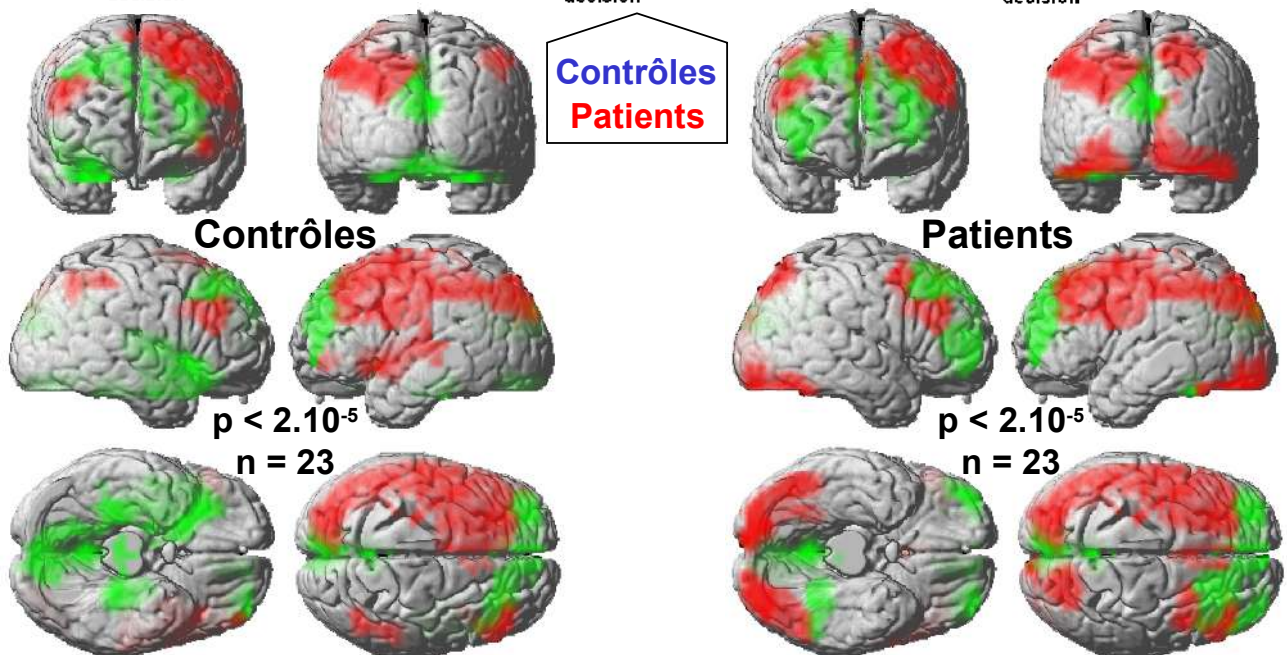
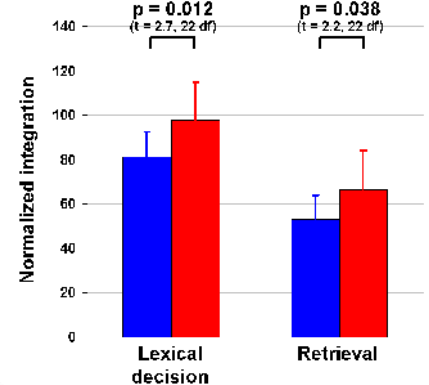
### 3c Intégration Ass.



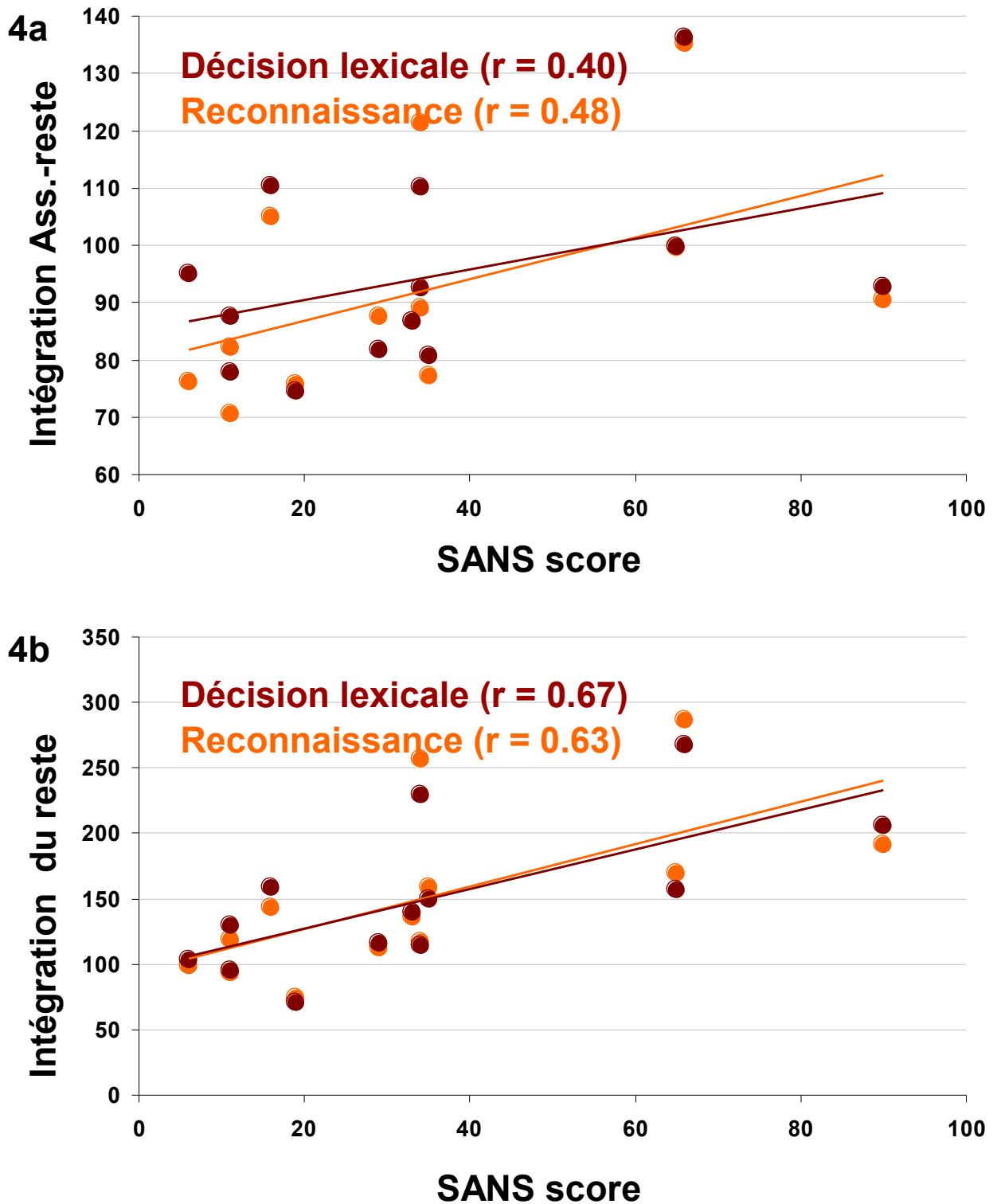
### Intégration reste



### Intégration Ass-reste



### 3b Reconnaissance



**Figure 5.4.** Représentation des corrélations entre les niveaux intégration entre assemblée et reste (en haut), et du reste (en bas), avec les scores à la SANS (symptômes négatifs) pour les deux tâches (décision lexicale et reconnaissance).

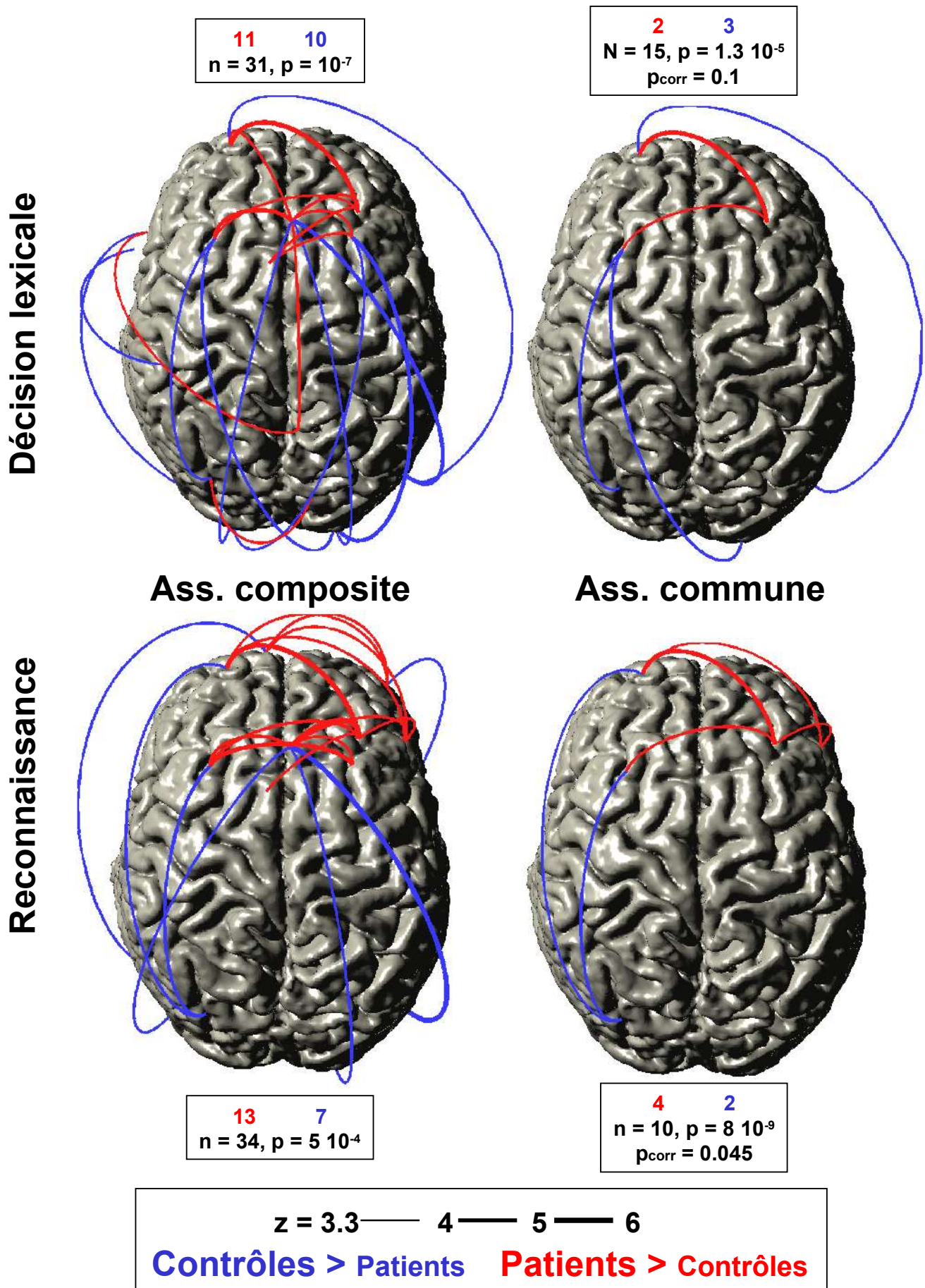


Fig. 5

## **DISCUSSION**

Les différences entre patients et contrôles sont reproductibles dans les deux conditions et ne peuvent être expliquées par des différences d'activations, les deux groupes étant similaires à cet égard. L'assemblée dynamique est insuffisamment isolée du reste, c.-à-d. que les deux sont trop intégrés. Cet excès d'intégration n'est valable qu'en terme "absolu" (information mutuelle) et non en terme "relatif" (indice de groupement fonctionnel). Entre l'hypothèse d'une assemblée dynamique insuffisamment intégrée et un reste présentant un excès d'intégration, la dernière hypothèse est significativement supérieure à la seconde. Enfin, l'exploration de la connectivité fonctionnelle de l'assemblée dynamique montre que ces observations restent compatibles avec les diminutions de connectivité fonctionnelle déjà rapportées, parce qu'elles sont contrebalancées par une augmentation de cette connectivité fonctionnelle entre d'autres régions. Nous commencerons par traiter de la connectivité fonctionnelle avant de discuter des résultats de l'intégration (analyse globale), puis nous soulignerons les limitations de cette étude.

### ***La connectivité fonctionnelle***

A notre connaissance, seule la connectivité fonctionnelle est comparable aux données de la littérature. Les premières études en imagerie tomographique se sont basées sur le coefficient de corrélation en PET. Malheureusement le faible nombre d'observations par sujet, permis par cette technique, oblige à réaliser cette corrélation entre les patients plutôt qu'entre les observations de chaque patients avant de comparer les coefficients dans une seconde analyse comme nous avons pu le faire. Ainsi les résultats ne signifient pas forcément la même chose. C'est pourtant sur ces premiers éléments que l'idée d'une connectivité fonctionnelle anormale a émergée . Par exemple, durant une tâche de fluence verbale, les patients ont démontré une corrélation faiblement positive entre le cortex frontal gauche et temporal externe gauche alors que les contrôles présentaient une corrélation négative . Au cours de la même tâche, cette corrélation plus importante chez les patients a

été retrouvée dans un groupe non traité même si d'autres recherches n'ont pu répliquer ces résultats ni chez des patients schizophrènes ni chez des sujets à haut risque . Il peut paraître curieux que cette corrélation plus importante chez les patients ait été interprétée comme un manque de connectivité fonctionnelle, mais rappelons que la corrélation était inter-sujets et non intra-sujet. L'idée était que l'activité frontale augmentait avec l'activité temporale chez les patients en fonction de la difficulté de la tâche (d'où la corrélation), alors que les témoins semblaient répartir la charge de travail sur l'une ou l'autre région. Les auteurs faisaient l'hypothèse qu'une bonne répartition du travail devait être le signe d'une collaboration efficace entre les aires. Mais avec la même technique, des corrélations négatives ont aussi été publiées, le plus communément entre les aires frontale et postérieure et certaines ont été prétendues spécifiques de la schizophrénie plutôt que de la dépression et des troubles obsessionnels compulsifs . Mais seule l'IRMf fournit suffisamment de données pour mettre en évidence une corrélation entre des aires qu'il est possible de calculer pour chaque sujet, c'est la seule méthode qui réponde à la définition d'une connectivité fonctionnelle. Avec cette technique ce sont essentiellement des déficits de connectivité qui ont été rapportés. Citons, en particulier, la réduction de connectivité fonctionnelle entre les aires frontale et temporale gauches au cours d'une tâche de génération de mots ou de complètement de phrases . La connectivité entre ces mêmes régions a été rapportée comme inversement corrélée à la sévérité des hallucinations auditives au cours d'une tâche de mémoire de travail . Cependant il existe également un article faisant état à la fois d'une augmentation et d'une diminution de connectivité chez le schizophrène durant une tâche dite "2-back" . L'augmentation se situait entre le thalamus et les lobes frontaux des deux côtés. Mais, contrairement à nos résultats, leurs 12 patients présentaient un coefficient de corrélation partielle inter-hémisphérique plus faible que leurs 6 contrôles. Des différences méthodologiques peuvent expliquer cette divergence. La principale tient au fait que nous utilisons le coefficient de corrélation standard, et non le coefficient de corrélation partielle calculé sur la base d'un modèle causal hypothétique (appelé connectivité effective). De plus, nos régions ne sont pas sélectionnées sur la base

de cartes statistiques. Enfin, la confiance en nos résultats tient à ce qu'ils découlent d'une statistique à effet mixte (ou aléatoire dans les termes de SPM) et non d'un effet fixe comme dans l'étude sus-citée.

Ainsi nos observations, jointes à celles de la littérature, suggèrent une vue plus nuancée et complexe de la connectivité fonctionnelle chez les patients par rapport aux contrôles. On ne peut les envisager en simples termes d'augmentation ou de diminution globale, puisque les deux existent. Il s'agit plutôt d'une réorganisation de la connectivité fonctionnelle à l'intérieur de l'assemblée dynamique, avec : i) un déficit de connectivité antéro-postérieure et ii) un excès de connectivité interhémisphérique prédominant en frontale ainsi qu'à l'intérieur de la région frontale droite. Cette interprétation plaide en faveur d'une évaluation plus complète de l'intégration au niveau du cerveau dans son ensemble.

### ***Analyse globale de l'intégration***

Tononi et coll. sont les premiers à proposer une méthodologie permettant d'évaluer l'intégration du cerveau dans son intégralité et à l'appliquer à un groupe de patients. Malheureusement leur étude est grevée par un nombre de données insuffisant du fait qu'ils utilisent des enregistrements PET. De plus, leur hypothèse elle-même, restreint leur étude à un petit nombre d'aires, celles faisant partie de l'assemblée dynamique . Ils n'ont donc pas étudié les interactions entre l'assemblée et le reste.

Notre étude d'ensemble montre que les patients présentent bien un excès d'intégration, autrement dit un déficit d'isolement entre l'assemblée dynamique et le reste. Ce résultat n'est significatif qu'en terme "absolu" et non pas en terme "relatif" en raison d'une intégration supérieure de l'assemblée chez les patients qui compense le déficit de l'isolement entre l'assemblée et le reste. Ces observations se sont avérées reproductibles, quelles que soient la condition et la taille de l'assemblée dynamique. De plus ce résultat ne dépend pas uniquement de la réorganisation de la connectivité fonctionnelle à l'intérieur de l'assemblée dynamique chez les patients puisqu'il n'est pas limité à un seul hémisphère.

Ce déficit d'isolement entre l'assemblée dynamique et le reste serait un bon candidat pour constituer la voie finale commune de la physiopathologie de la schizophrénie. Cela peut en effet s'interpréter comme un bruit en provenance du reste, bruit qui parasite l'activité de l'assemblée dynamique. Certains symptômes comme les hallucinations pourraient en être la forme la plus évoluée. Dans notre étude, le niveau de bruit parasite est corrélé avec les symptômes négatifs et tout particulièrement avec le déficit d'attention. Il est intéressant de noter que ces mêmes symptômes sont aussi corrélés avec la connectivité anatomique : réduction du neuropile comme du volume de substance blanche . L'idée d'un système plus bruyant a aussi émergé récemment d'une analyse de données sur la P300, bien que ne reposant pas sur un concept similaire, puisque le bruit y était défini comme étant la proportion d'activité EEG non liée à l'évènement. Sur une grande cohorte, le bruit ainsi calculé s'est révélé supérieur chez les patients par rapport à leur apparentés au premier degré et supérieur chez ces derniers par rapport aux contrôles . Cette quantité de bruit était corrélée aux performances lors d'une tâche d'attention soutenue.

Reste à savoir si ce déficit d'isolement est secondaire à un déficit d'intégration de l'assemblée la rendant incapable de résister au bruit ou à un excès d'intégration du reste submergeant l'activité de l'assemblée. Le calcul de l'interaction, montre que l'intégration de l'assemblée dynamique est significativement moins importante que le déficit d'intégration au sein du reste. Ceci montre la supériorité du pouvoir explicatif de la seconde hypothèse par rapport à la première. En accord avec la théorie selon laquelle des composants intégrés ont un "effet de masse" sur l'ensemble du système, l'intégration excessive du reste semble lui permettre de parasiter l'activité de l'assemblée dynamique. Ceci pourrait être rapproché du déficit synaptique observé sur le plan anatomique dans la schizophrénie car celui-ci prédominerait sur les interneurons GABAergiques (Benes 2000), expliquant ainsi une réduction de l'inhibition intra-corticale observée en stimulation magnétique trans-crânienne . De tels neurones inhibiteurs pourraient être impliqués dans le maintien actif du reste à un faible niveau d'intégration.



L'ensemble de ces observations est compatible avec l'idée en vogue d'une réduction du contrôle frontal sur les régions instrumentales dans la schizophrénie. Mais quelle est la poule et quel est l'œuf ? Il n'est pas impossible que les anomalies observées ne soient pas secondaires à un trouble de l'intégration, mais à un déficit de contrôle des régions frontales, ce qui entraînerait i) une réduction de la connectivité fonctionnelle avec les aires postérieures ii) et un défaut d'inhibition des régions non impliquées dans la tâche, d'où un excès d'intégration du reste lui permettant d'interférer avec l'activité de l'assemblée dynamique. Pourtant deux observations ne sont pas en faveur d'un déficit primaire des systèmes de contrôle frontaux : l'absence de différence d'activation de ces régions en analyse SPM classique et surtout l'importance de l'intégration entre ces régions. En effet, les régions frontales sont plus impliquées dans l'assemblée dynamique et plus fortement connectées fonctionnellement chez les patients. Cela n'est pas ce qu'on est en droit d'attendre en cas de déficit frontal primaire. En revanche, on pourrait imaginer que ceci puisse correspondre à un phénomène de compensation secondaire. De façon similaire un recrutement frontal plus large à certain niveau de difficulté a été observé chez les patients . Un autre rapprochement peut aussi se faire avec l'observation d'une hyper-réflexivité, un excès d'attention que certains patients portent à toutes les activités, même de routine (Parnas 2003).

### ***Limitations***

Nous devons reconnaître quelques limitations à la portée de nos résultats. Premièrement tous les patients, sauf un, sont sous traitement neuroleptique (chez 7 d'entre eux atypique). Le seul patient qui n'est plus sous traitement depuis plus d'un mois au moment de l'enregistrement montre des valeurs d'intégration, certes, plus élevées, mais sans dépasser les 2 déviations standard par rapport à la moyenne des contrôles. Cependant dans le groupe pris dans son ensemble, il n'y a aucune corrélation entre les valeurs d'intégration, que ce soit avec le traitement en équivalent chlorpromazine ou avec le type d'antipsychotique. Un autre facteur confondant pourrait être le niveau de performance. Mais

comme nous l'avons précisé, les détections correctes et les fausses alarmes sont loin d'une corrélation significative avec quelque valeur d'intégration que ce soit.

Deuxièmement, notre analyse s'est limitée à des dépendances linéaires, avec comme conséquence, l'absence de prise en compte des interactions.

Troisièmement, la résolution spatiale n'est pas suffisante pour évaluer l'intégration de structures de petite taille. Les ganglions de la base, le thalamus et l'hippocampe sont des structures importantes mais de taille inférieure à la résolution spatiale de nos composants. Une critique analogue porte sur l'absence d'exploration cérébelleuse due cette fois à la limitation du champ de vue lors des acquisitions fonctionnelles.

En définitive, l'objection la plus importante qu'on pourrait nous faire a trait à la définition de l'assemblée dynamique. Nous avons supposé que les composants sélectionnés forment un "réseau cognitif" unique. Pourtant, la procédure d'identification du noyau peut théoriquement avoir sélectionné trois "réseaux cognitifs" différents : i) un réseau impliqué dans la tâche, actif pendant le traitement des événements, sans doute proche de celui mis en évidence par l'analyse SPM, ii) un autre impliqué dans la tâche, mais actif cette fois en permanence, en rapport par exemple avec le maintien de l'attention, iii) et finalement un dernier qui correspond aux régions actives durant le repos, donc inversement corrélé aux réseaux précédents . Les deux premiers réseaux sont séparés dans les protocoles d'IRMf événementiels en créneaux et rendent compte des différences entre les études en bloc ou événementielle . Tandis que l'activité déclenchée par un stimulus est consacrée au traitement de l'événement, il a été suggéré qu'une activité toujours liée à la tâche, est aussi présente dans l'intervalle inter-stimuli. Elle serait en rapport avec le maintien d'une stratégie , et/ou de l'attention exécutive . Cela explique probablement les différences entre l'activité liée à un événement (analyse SPM) et l'analyse d'intégration qui sont particulièrement prononcées dans les régions dorso-latérales pré-frontales . Enfin, on sait actuellement que le cerveau n'est jamais au repos mais présente un mode de fonctionnement par défaut qui est inversement corrélé à l'activité en relation avec le paradigme . Il implique le cingulaire rétrosplénial et les aires orbito-frontales. Ainsi alors que les réseaux d'attention et de

traitement de l'événement pourraient correspondre à des régions positivement corrélées avec la réponse manuelle (en rouge), le "mode de fonctionnement par défaut" pourrait être en relation avec les régions négativement corrélées (en vert-voir fig. 5.3). Seules les études électrophysiologiques auraient la résolution temporelle appropriée pour discriminer des différentes "assemblées dynamiques" (, cf. 6<sup>ème</sup> chapitre).

## **CONCLUSION**

La schizophrénie s'accompagne chez les patients d'une insuffisance de l'isolement entre l'assemblée et le reste, permettant au bruit en provenance de ce dernier de parasiter l'activité de l'assemblée. Les résultats de cette étude ne soutiennent pas l'interprétation selon laquelle cela découlerait d'une faiblesse de l'intégration de l'assemblée dynamique comme le suggérerait une interprétation directe de la réduction de connectivité anatomique. En revanche cela est mieux expliqué par un niveau d'intégration trop élevé du reste. Ces observations sont corrélées avec les symptômes négatifs des patients, et sont répliquées au décours de deux tâches cognitives différentes (décision lexicale et reconnaissance). Néanmoins, cela ne signifie pas pour autant que l'assemblée dynamique soit normale. En effet, la connectivité fonctionnelle y est réorganisée chez les patients, avec un déficit dans l'axe antéro postérieur que l'on pourrait interpréter comme primaire, et un excès entre les lobes frontaux et à l'intérieur du lobe frontal droit que l'on pourrait interpréter comme un mécanisme secondaire de compensation.

L'étude mérite d'être poursuivie pour s'assurer de la reproductibilité et de la spécificité de ces résultats entre les modalités d'imagerie ainsi que de leurs relations avec les symptômes. Si nous pouvions valider ces anomalies d'intégration comme marqueurs de la schizophrénie cela procurerait un indice important concernant l'origine de l'affection mais aiderait également à développer des modèles animaux et, surtout, de nouvelles méthodes thérapeutiques. C'est dans cette direction que nous comptons poursuivre et amplifier la présente recherche faite dans le cadre de cette thèse.



# Chapitre 6

## **L'intégration fonctionnelle dans la schizophrénie : entre carence et excès**

*Preuve de concept à partir de données MEG*

*Version en langue anglaise en préparation*

*Une partie a été présentée en poster à Schizophrenia research 2006*

*Le poster a été primé par la Schizophrenia International Research Society (SIRS)*

<sup>1</sup>Foucher JR, <sup>2</sup>Hodé Y, <sup>2</sup>Soufflet L, <sup>2</sup>Bojingra P, <sup>3</sup>Martinerie J, <sup>1</sup>Danion JM

<sup>1</sup> Clinique Psychiatrique – INSERM U405

Hôpitaux Universitaires – BP 406 – 67091 Strasbourg Cedex – France

<sup>2</sup> FORENAP – Hôpitaux Psychiatriques de Rouffach

27 rue du 4ème RSM – 68250 Rouffach – France

<sup>3</sup> CNRS UPR 640 – Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale

47 Bd de l'Hôpital – 75651 Paris Cedex 13 – France

En tant que premier auteur, j'ai proposé l'idée originale, réalisé les expériences, implémenté les algorithmes, effectué le traitement des données et je suis en train d'assurer leur publication.

## **INTRODUCTION**

Beaucoup d'encre a coulé concernant la physiopathologie de la schizophrénie. Car, à l'inverse de la démarche classique, la compréhension des mécanismes semble plus prometteuse que la compréhension des causes. En effet, s'il semble que les étiologies soient multiples, il est difficile d'imaginer qu'une expression clinique suffisamment homogène pour avoir été isolée, ne découle pas d'une voie finale physiopathologique commune à ces maladies (Andreasen 1999; Williamson 2006). Pourtant ce noyau physiopathologique commun n'est pas encore élucidé : anomalie de l'asymétrie hémisphérique, dérégulation dopaminergique, hypo-frontalité sont autant de propositions qui n'expliquent que certains aspects du trouble. Elles ont toutes en commun de s'être inspirées de modèles neurologiques, syndromes calleux (split-brain, apraxie diagnostique etc...), maladie de Parkinson ou modèles lésionnels.

Ces dernières années, des hypothèses nouvelles ont émergé. Elles envisagent la schizophrénie comme une anomalie de connectivité entre neurones, un concept hors des modèles neurologiques classiques, mais issu des neurosciences. Cette approche stipule une difficulté pour les neurones à collaborer les uns avec les autres. Les premiers arguments sont anatomiques, avec l'observation i) d'une réduction du nombre de synapses ii) et des anomalies de la substance blanche, autrement dit des voies de conduction. Le parallèle a été fait sur le plan physiologique avec la notion de connectivité fonctionnelle, qui correspond à une interdépendance entre deux régions distantes. Ont été principalement utilisées des mesures comme la cohérence et la corrélation, respectivement en EEG et en IRMf. Les études comparant patients et témoins ont essentiellement mis l'accent sur l'observation de réductions de connectivité fonctionnelle. Mais des augmentations, principalement en EEG ont aussi été rapportées. L'idée qui sous-tend l'intérêt pour la connectivité fonctionnelle est de mieux comprendre comment le cerveau parvient à coordonner l'activité des différentes régions qui traitent une information, autrement dit à fonctionner comme un tout cohérent. Il est convenu d'appeler cette propriété : l'intégration fonctionnelle. L'étude de régions

cérébrales deux par deux, n'en donne qu'un aperçu morcelé. Comme nous l'avons largement établi dans les chapitres précédents, Tononi et coll. proposent un cadre théorique plus adapté. Ils posent l'hypothèse qu'à chaque instant existe au niveau d'un cerveau éveillé, un ensemble de neurones qui effectue le traitement de l'information qu'on appelle "assemblée dynamique". Cette assemblée de neurones a 2 propriétés : i) elle est hautement intégrée, ii) et son activité est isolée des autres neurones, ceux qui ne font pas partie de l'assemblée, et que nous avons nommé "reste". L'idée de ces auteurs, au même titre que la littérature en général, est que l'assemblée dynamique présente un niveau d'intégration plus faible dans la schizophrénie.

Nous avons insisté dans le chapitre précédent sur le fait que porter son intérêt seulement sur l'assemblée dynamique revient à ne prendre en compte qu'une partie du système. Il est plus logique d'élargir le point de vue pour s'intéresser au système dans son ensemble : assemblée dynamique, et reste. Pour le bon fonctionnement du système, n'est-il pas tout aussi important que certains neurones soient actifs, mais aussi que d'autres ne le soient pas ?

C'est la raison pour laquelle nous avons entrepris cette étude du fonctionnement d'ensemble dans la schizophrénie à partir d'une série de données IRMf. Nous avons observé que les patients se différenciaient des témoins par l'importance de la dépendance entre l'assemblée et le reste. Autrement dit, ce dernier semblait parasiter l'activité de l'assemblée dynamique. Cet effet n'était pas dû à une intégration insuffisante au niveau de l'assemblée comme l'aurait voulu l'hypothèse la plus en vogue, mais plutôt à un excès d'intégration au niveau du reste. Or toute activité cohérente a plus de probabilité d'imprimer sa marque au système. Cela ne signifiait pas pour autant que l'assemblée dynamique était normale. En effet, l'étude de la connectivité fonctionnelle en son sein montrait une forte modification de sa distribution et cela de façon très systématique : i) certes une réduction de connectivité fonctionnelle dans l'axe antéro-postérieur, ii) mais aussi un excès de connectivité fonctionnelle entre les deux hémisphères, expliquant un niveau d'intégration moyen identique entre les deux groupes. Ces observations bien que répliquées au cours de deux tâches cognitives différentes

(décision lexicale et reconnaissance en mémoire épisodique) souffrent du manque de résolution temporelle de l'IRMf. La structure assemblée – reste est dynamique, autrement dit, elle change à chaque instant. Bien qu'on puisse envisager de la stabiliser en demandant au sujet d'effectuer une tâche, le réseau observé pourrait en fait être constitué de plusieurs assemblées dynamiques (cf. 5<sup>ème</sup> chapitre).

Les approches électrophysiologiques, par leur bonne résolution temporelle devraient permettre d'éviter cet écueil. Elles devraient, de plus, permettre de répliquer ces observations à partir d'une modalité d'imagerie plus directe de l'activité cérébrale. Nous avons mis au point et validé une technique d'analyse de l'intégration fonctionnelle similaire à la précédente, mais basée sur l'analyse du verrouillage de phase des signaux MEG (magnétoencéphalographie – cf. 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> chapitres). En effet, nous voulons éviter les classiques mesures de cohérence, qui mélangent la notion de cohérence d'enveloppe (corrélation des variations de puissance), avec celle qui nous intéresse : le verrouillage de phase dont la synchronie est une condition particulière. Notre analyse utilise donc la PLV (*phase locking value*), qui mesure la stabilité du décalage de phase entre deux signaux sur plusieurs périodes d'un signal oscillatoire. Nous avons préféré la MEG à l'EEG afin de disposer de mesures moins corrélées spatialement. En effet, la diffusion du signal électrique en EEG est souvent responsable de corrélation d'activité entre électrodes distantes parce qu'elles captent le signal d'une même source. À l'inverse, le signal magnétique capté en MEG ne diffuse quasiment pas et la corrélation entre senseurs est donc plus limitée. Cette technique nous a permis de mettre en évidence chez huit sujets sains, l'émergence d'une assemblée reproductible, dont la topographie était dynamique, puisqu'elle variait en fonction de la tâche (cf. 4<sup>ème</sup> chapitre). De plus, grâce à la précision temporelle de la mesure, il était possible de s'assurer que l'assemblée dynamique fonctionne essentiellement en phase, c'est-à-dire de façon synchrone malgré les temps de conduction sur les longues distances.

Ce type de technique permet de s'approcher au mieux de la notion d'assemblée dynamique, et nous l'avons appliquée à une série, certes, petite, mais très homogène, de six patientes appariées avec leurs contrôles. L'objectif est de voir dans quelle mesure les résultats



obtenus en IRMf peuvent être reproduits avec une modalité d'imagerie fort différente, en permettant ainsi de compenser certaines faiblesses de la première étude. En outre elle permet de vérifier si l'assemblée dynamique fonctionne en synchronie tant chez les patients que chez les témoins. Cette étude n'a pas la prétention de valider une fois pour toutes les anomalies de l'intégration fonctionnelle dans la schizophrénie telles qu'on peut les mesurer en MEG. Elle sert de base de concept, ouvrant la voie à d'autres études.

## **MATERIEL ET METHODE**

### **Participants :**

Six patientes répondant aux critères de schizophrénie selon le DSM 4 sont recrutées. Elles sont toutes droitières, sans antécédents neurologiques significatifs et de langue maternelle française (quotient de latéralité au questionnaire d'Edimbourg de  $90 \pm 13$  % (Oldfield 1971) – âge moyen  $25.8 \pm 3.4$  – durées d'étude  $10.1 \pm 1.5$  ans). Nous avons recruté des formes désorganisées de schizophrénies. Ceci est motivé par l'hypothèse que l'anomalie recherchée est supposée sous-tendre tout particulièrement la dissociation Bleulérienne (Bleuler 1911; Bleuler 1950; Bleuler 1993) proche du concept de désorganisation. La symptomatologie clinique des patientes est évaluée par les échelles d'Andreassen (*Schedule for Assessment of Negative Symptoms* =  $37 \pm 27$ , et *Schedule for Assessment of Positive Symptoms* =  $17 \pm 20$ ). Toutes les patientes sont stabilisées depuis plus de trois mois sous traitement neuroleptique (trois typiques / trois atypiques, équivalent Chlorpromazine  $280 \pm 190$ , pour les équivalents atypiques voir Woods 2003). Les six témoins ne diffèrent ni par leur sexe (toutes des femmes), leur âge ( $24.9 \pm 3.8$ ) leur niveau d'étude ( $9.8 \pm 1.7$  ans) ou leur manualité ( $90 \pm 11$  %). Aucune n'a d'antécédents médicaux ou chirurgicaux particuliers, et toutes ont donné leur consentement pour leur participation à cette étude, approuvée par le comité consultatif pour la protection des personnes prenant part à la recherche biomédicale (CCPPRB) d'Alsace. Seules les témoins sont rémunérés pour leur participation.

La tâche cognitive, la procédure d'enregistrement et d'analyse sont identiques au travail préparatoire effectué chez des témoins (cf. 4<sup>ème</sup> chapitre).

### **Tâche cognitive :**

Pour permettre la reproductibilité de l'assemblée dynamique au cours des essais entre les différents participants, il est nécessaire de les mettre dans un état cognitif aussi stable que possible, ce qui est fait en leur demandant de résoudre une tâche. Comme la première publication consacrée aux anomalies de connectivité fonctionnelle dans la schizophrénie, se basait sur une tâche de génération lexicale, nous avons choisi une tâche qui s'en rapproche. C'est pourquoi les participantes ont réalisé une tâche de génération de verbe sur indice sémantique. Nous avons préalablement demandé à 10 témoins de sélectionner les 120 mots les plus audibles à partir d'une base de 142 mots enregistrés. Chaque fichier sonore dure 500 ms (fréquence d'échantillonnage 44100 Hz, sur 16 bits mono) et correspond à un mot dissyllabique, dont la fréquence d'occurrence s'étend de 500 à 20.000 par million selon le Brulex. Chaque essai est structuré de la façon suivante : 1700 ms de repos, 500 ms de présentation du mot, et 5000 ms pour trouver un verbe qui puisse sémantiquement être associé au mot. Dès qu'une solution est trouvée, les participantes appuient sur un bouton, ce qui marque la fin de la phase de génération et le début de la phase de maintien de la réponse en mémoire de travail. La fin de l'essai est signalée par un 'bip' au cours duquel le sujet prononce le verbe "trouver" pour s'assurer de la bonne exécution de la tâche. Les essais sont séparés par un intervalle aléatoire entre 2000 et 3600 ms. Ce mode de présentation permet de s'affranchir des artefacts musculaires générés par l'activité articulatoire durant les périodes cognitives d'intérêt. L'enregistrement est découpé en 6 sessions de 5 min pour éviter la fatigue des participantes.

Sont retenus comme bonnes réponses, les verbes dont la proximité sémantique avec la cible est acceptable. Cette dernière est évaluée par deux juges indépendants et travaillant en aveugle. Les divergences doivent faire l'objet d'un consensus. Parmi les réponses correctes, on distingue le taux de réponses nouvelles et les réponses adaptées, mais utilisant un verbe

ayant déjà été produit lors d'une réponse précédente. Les comparaisons sont faites par un test de Student bilatéral.

### **Mesures physiologiques :**

Les participantes sont couchées, les yeux fermés dans une pièce sombre qui permet de les isoler des bruits magnétiques basses fréquences. Les sons sont produits à l'extérieur de la pièce et acheminés par une tubulure en plastique souple jusqu'à leurs oreilles. Un microphone mural permet d'enregistrer les réponses. Nous disposons 28 électrodes en montage 10-20 et une référence en pont entre les lobes des oreilles. L'ensemble est numérisé en même temps que les 148 capteurs de la MEG tête entière (MAGNES 2500 - BTi - USA). Le signal est préfiltré entre 0.001 et 200 Hz avant d'être échantillonné à 678 Hz sur 16 bits.

### **Analyse des données par la PLV pour obtenir la matrice de connectivité fonctionnelle :**

Pour la suite des analyses, nous ne retenons que les essais fructueux de chaque participante. Le signal magnéto cardiographique qui parasite l'activité MEG est éliminé selon une technique précédemment mise au point pour l'EEG-IRMf . En raison de la lourdeur d'une analyse multi fréquentielle sur 148 capteurs MEG, la fréquence d'intérêt est préalablement sélectionnée à partir des données EEG. La moyenne de la PLV entre toutes les paires d'électrodes EEG est comparée entre la situation de repos et les situations de génération et de maintien entre 10 et 70 Hz par pas de 2 Hz sur des bandes de fréquence de  $\pm 2$  Hz. La bande de fréquence qui présente la variation la plus significative est considérée comme la fréquence d'intérêt. Celle-ci peut être légèrement différente d'un sujet à l'autre et donc la bande de fréquence de l'analyse MEG est fixée plus large à  $\pm 4$  Hz.

L'analyse en connectivité fonctionnelle repose sur la PLV comme mesure de verrouillage de phase pure. Le signal est convolué avec une ondelette de Morley de 7 cycles afin d'obtenir un signal analytique dont on déduit la phase instantanée. On effectue ensuite la différence de phase instantanée entre chaque paire de senseurs. La PLV correspond à la somme

vectorielle des différences de phase sur une fenêtre temporelle correspondant à 7 cycles de la fréquence d'intérêt (soit 350 ms pour 20 Hz). La PLV prend une valeur nulle en l'absence totale de verrouillage de phase, et de 1 lorsque le verrouillage est parfait, autrement dit quand les deux signaux sont synchrones ou simplement décalés l'un par rapport à l'autre. L'importance de ce décalage de phase est lui-même calculé à partir du déphasage moyen des deux signaux et exprimé en degrés d'angles entre 0 et 180° avec une précision de 1 degré.

Puis chaque essai est découpé en segments correspondant aux différents temps cognitifs de la tâche. Les matrices de PLV sont moyennées par essai sur chacun de ces temps cognitifs. En prenant comme référence 0 la fin de la présentation du mot, la période de repos est définie de -1700 à -700 ms, la tâche de génération de 150 au temps d'appui, et de maintien du temps d'appui + 200 ms à 4500 ms. Les essais pour lesquels le temps d'appui n'est pas compatible avec ces délais sont éliminés.

### **Analyse de l'intégration fonctionnelle :**

La théorie étayant cette analyse a déjà été exposée auparavant et ne sera pas reprise ici dans son intégralité. Nous rappelons simplement qu'il s'agit d'évaluer l'interdépendance entre deux éléments (senseurs MEG dans notre cas) ou entre deux sous-systèmes (ensemble de senseurs MEG). Pour cela nous utilisons la notion d'information mutuelle : plus deux entités partagent d'information, plus elles sont considérées comme intégrées . C'est ainsi qu'on mesure l'interdépendance entre assemblée dynamique et reste. La mesure de l'intégration au sein de l'un ou l'autre des sous-systèmes n'est qu'une extension de la même notion au cas d'un ensemble constitué de nombreux éléments . Enfin l'indice de groupement fonctionnel est un rapport entre le niveau d'intégration de l'assemblée dynamique et l'intégration de cet ensemble avec le reste. Plus cet indice est élevé, plus il dénote un groupe fortement intégré et bien isolé fonctionnellement du reste du système . Cet indice permet donc de sélectionner l'assemblée dynamique.

Les formules générales issues de la théorie de l'information étant inapplicables en raison de la quantité limitée de mesures dont nous disposons, le problème doit être simplifié à la seule étude des dépendances linéaires. Dans ce cas, une mesure similaire à l'intégration peut être dérivée de la matrice de connectivité fonctionnelle fournie ici par la PLV (Ihara 1993).

Nous avons ainsi proposé le calcul d'une valeur analogue à l'information mutuelle ( $im$ ) entre un sous-système ( $X_k$ ) et le reste du système ( $X; X-X_k$ ) par la formule suivante (cf. 3<sup>ème</sup> chapitre) :

$$im^*(X_k; X-X_k) = \frac{1}{2} \log ( |PLV_{X_k}| \cdot |PLV_{X-X_k}| / |PLV_X| )$$

Avec  $|\cdot|$  qui signifie le déterminant de la matrice de corrélation PLV.

De même une valeur analogue à l'intégration ( $it$ ) d'un système  $X$  se calcule comme suit (cf. 3<sup>ème</sup> chapitre) :

$$it^*(X) = - \frac{1}{2} \log ( |PLV| )$$

Enfin l'indice de groupement fonctionnel est calculé comme proposé par son auteur :

$$IGF(X_k) = it(X_k) / im(X_k; X-X_k)$$

Cet indice s'élève en même temps que l'intégration de l'assemblée dynamique ( $it(X_k)$ ) augmente et que l'intégration de l'assemblée par rapport au reste ( $mi(X_k; X-X_k)$ ) diminue.

Bien que les valeurs ainsi calculées ne correspondent pas à celles qui auraient été obtenues en utilisant les formules classiques (Ihara 1993), elles sont ordonnées de la même façon (relative) : les systèmes les plus intégrés se voient attribuer la valeur la plus élevée. C'est peu problématique car de toute façon les valeurs calculées avec les formules classiques pour les systèmes linéaires gaussiens sont, elles aussi, relatives (cf. 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> chapitres). De façon à rendre les valeurs comparables quelle que soit la taille des systèmes étudiés, elles sont normalisées par rapport à celles obtenues suite à l'analyse identique de 10 000 signaux aléatoires .

L'identification de l'assemblée dynamique est effectuée selon une procédure d'agrégation itérative décrite précédemment . La sélection de la meilleure solution repose sur l'indice de groupement fonctionnel . Cette identification est réalisée pour chaque essai réussi pour les périodes de repos, d'écoute, de génération et de maintien. Il est ainsi possible d'établir pour

chaque sujet les différentes valeurs d'intégration (assemblée dynamique, reste, isolement de l'assemblée par rapport au reste). Pour s'assurer que les résultats ne sont pas dépendants de la corrélation spatiale des données, ils sont recalculés en ne conservant que les liens entre capteurs distants de plus de 10 cm. Les comparaisons des différentes valeurs d'intégration reposent sur un test de Student bilatéral entre patients et contrôles. Le seuil de significativité est fixé à 0.05.

Pour obtenir une carte de la partition assemblée – reste au sein des groupes, on détermine pour chaque sujet, la fréquence à laquelle chacun des senseurs appartient à l'assemblée dynamique, ou au reste, au décours des essais pour une période donnée. Puis le résultat est moyenné par groupe et comparé à une distribution de référence réalisée à partir de 10 000 tirages aléatoires d'un nombre d'éléments identiques pour obtenir un z-score. La carte est présentée avec un seuil de significativité fixé à 0.05 pour la qualité du rendu.

La comparaison de la topographie des assemblées dynamiques et des restes entre patients et contrôles pour chaque condition, repose sur un test de Student unilatéral. Il s'agit d'une comparaison de fréquences d'appartenance à l'assemblée ou au reste pour chaque senseur. En raison du nombre élevé de tests (un par capteur), le seuil de significativité est relevé à 0.005. Etant donné la corrélation spatiale des données cela devrait être suffisant pour contrôler les faux positifs sans trop risquer de faux négatifs sur un si petit échantillon. Bien entendu, pour comparer des cartes entre populations de sujets, il est nécessaire de faire l'hypothèse que la position des senseurs par rapport aux régions cérébrales sous-jacentes soit relativement similaire entre les deux populations.

Enfin les histogrammes de fréquences de chaque angle de phase correspondant aux connexions à l'intérieur de l'assemblée dynamique sont comparés par un t-test bilatéral. Pour s'assurer que le résultat n'est pas dépendant de la corrélation entre capteurs voisins, l'analyse a été refaite pour les capteurs distants de plus de 10 cm pour lesquels il est très improbable qu'ils captent une source corticale commune. Enfin pour chaque groupe, les connexions appartenant à l'assemblée dynamique sont tracées selon un code de couleur

correspondant à l'angle de phase le plus fréquent, afin de s'assurer qu'il n'y a pas de biais systématique sur certaines connexions.

### **Calcul de la puissance :**

La puissance émise dans une bande de fréquence correspond à une mesure d'intégration mésoscopique. En effet, l'activité enregistrée au niveau de chaque capteur est la somme des activités synaptiques d'un grand nombre de neurones répartis sur une petite région corticale. L'amplitude d'une activité oscillatoire est donc proportionnelle au nombre de synapses actives, ainsi qu'à la synchronisation de leur activité (verrouillée en phase, mais sans délai significatif). Plusieurs études ont déjà montré que les patients schizophrènes présentaient des amplitudes diminuées, et il est important de vérifier si notre échantillon présente ce problème qui a des conséquences sur l'interprétation des valeurs d'intégration. En effet, même en MEG, il existe un certain degré de corrélation entre les signaux enregistrés par des senseurs voisins. Or cette corrélation est d'autant plus importante que la source commune est puissante, responsable d'une augmentation artificielle de l'intégration.

Nous avons donc établi une carte de puissance de la fréquence d'intérêt (20 Hz) pour chaque sujet et pour chacune des périodes précédemment définies. La puissance est calculée pour chaque période de chaque essai à partir du module du signal analytique, puis le résultat est moyenné entre les essais. Il s'agit d'un niveau de puissance absolu, et non relatif à une période de référence. La comparaison entre groupes est effectuée par un test de Student unilatéral au niveau de chaque capteur et représentée comme une carte statistique à un seuil de  $p < 0.025$  pour éviter les faux négatifs. Comme précédemment (cf. 4<sup>ème</sup> chapitre), il est nécessaire de faire l'hypothèse que patients et témoins ont disposé leurs têtes approximativement de la même façon dans la MEG.

### **Analyse de la connectivité fonctionnelle :**

La matrice de PLV entre les composants de l'assemblée dynamique est comparée entre patients et contrôles. Toutes ces comparaisons sont effectuées par un T-test bilatéral. Pour

limiter le nombre de faux positifs du fait des comparaisons multiples, seules celles qui dépassent un seuil de  $p < 0.001$  dans l'analyse à effet mixte sont rapportées (autrement dit un effet aléatoire dans les termes "SPM").

Tous les programmes d'analyse et de rendu visuel sont implémentés par le premier auteur sous Matlab 5.3 (The Mathworks inc. – Natick, USA).

## **RESULTATS**

### **Résultats comportementaux :**

Les pourcentages des réponses jugées comme correctes ne sont pas significativement différents entre les deux groupes :  $79 \pm 15 \%$  vs.  $85 \pm 9 \%$  respectivement pour les patientes et les témoins ( $t = 0.87$ ,  $p = ns$ ). En revanche les patientes rapportent moins fréquemment des verbes nouveaux (et se servent donc plus de verbes déjà utilisés) :  $73 \pm 4 \%$  des réponses exactes vs.  $81 \pm 7 \%$  chez les témoins ( $t = 2.28$ ,  $p = 0.043$ ). Enfin les temps d'appuis ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes :  $2179 \pm 474$  ms chez les témoins vs.  $2640 \pm 997$  ms chez les patientes (tous les  $t = 1.02$ ,  $p = ns$ ).

### **Analyse d'ensemble de l'intégration cérébrale** (Fig. 6.1, 6.2 et 6.3) :

Il n'y a pas de différence quant à la fréquence EEG à laquelle on observe le plus d'augmentation de verrouillage de phase entre les deux groupes au cours de la tâche. Ceci a permis de comparer tous les sujets sur la même bande de fréquences de  $20 \pm 4$  Hz en MEG. L'étendue et la topographie de l'assemblée dynamique (Fig. 6.1) ne sont pas significativement différentes entre patientes et témoins dès lors que l'activité mentale des sujets est homogénéisée par la réalisation de la tâche (phase de génération et de maintien). Le réseau bi-fronto-médio-pariétal mis en évidence reproduit les résultats précédents, et nous avons déjà argumenté sa plausibilité par rapport aux études en imagerie tomographique (cf. 4<sup>ème</sup> chapitre). En revanche la période de repos diffère très significativement entre les deux groupes. Alors que les témoins présentent une assemblée dynamique impliquant les aires occipitales, les patientes présentent au repos, un réseau très



similaire à celui retrouvé actif durant l'exécution de la tâche (activité préfrontale bilatérale sans implication des régions occipitales).

Sur le plan des valeurs d'intégration (Fig. 6.2), on retrouve une interdépendance anormalement élevée entre l'assemblée dynamique et le reste marquant un mauvais isolement entre ces deux éléments, en valeur absolue. Le résultat est significatif dans toutes les conditions sauf durant le maintien. L'indice de groupement fonctionnel va, lui aussi, dans le même sens en montrant un déficit d'isolement relatif par comparaison au niveau d'intégration de l'assemblée dynamique dans toutes les périodes sauf durant le maintien. Il n'y a pas de différence significative au niveau de l'intégration de l'assemblée dynamique, bien que les témoins présentent un niveau général plus élevé, de même qu'il n'y a pas de différence d'intégration au niveau du reste pour lequel aucune tendance ne se dégage. Lorsqu'on ne tient compte que des liens longue distance pour s'affranchir de la corrélation spatiale des signaux, on retrouve un niveau d'intégration du reste plus élevé chez les patientes, mais la différence n'est significative qu'en condition de repos. Il n'y a aucune différence au niveau de l'intégration de l'assemblée bien équilibrée entre patients et témoins (résultats non présentés). Aucun indice d'intégration n'est corrélé significativement avec la symptomatologie ou la dose de neuroleptique en équivalent Chlorpromazine. Mais cela pourrait être en rapport avec le faible nombre de sujets.

Sur le plan des décalages de phase à l'intérieur de l'assemblée dynamique (Fig. 6.3), on retrouve une distribution similaire dans les deux populations, avec une très nette tendance à des décalages proches de 0°. Autrement dit le système fonctionne sur un mode majoritairement synchrone. Il existe, cependant, une tendance très significative chez les patients à présenter une distribution moins asymétrique avec une plus grande fréquence des décalages de phase autour de 180° (en opposition de phase). Bien que moins nette, une tendance similaire s'observe pour les connexions à l'intérieur du reste ou entre le reste et l'assemblée dynamique. L'étude des décalages de phase, limitée aux liens très longue distance (10 cm entre les capteurs), est loin d'effacer cette différence comme on pourrait s'y attendre si elle était liée à une puissance d'émission plus faible. Mieux, il la renforce au point

que les oscillations en opposition de phase sont plus fréquentes chez les patients alors que les oscillations synchrones prédominent chez les témoins.

L'analyse de la distribution des délais montre très nettement que les liens longue distance s'accompagnent majoritairement d'un délai chez les patientes durant l'exécution de la tâche. Entre régions antérieure et postérieure, la différence de phase est autour de  $80^\circ$  chez les patientes alors qu'elle est nulle chez les témoins. Entre les deux hémisphères, elle est de  $160^\circ$  en moyenne, mais à l'inverse de nos observations précédentes, les témoins présentent la même tendance, à peine moins prononcée. Curieusement la différence de phase est à nouveau nulle dans les deux groupes durant la condition de repos.

#### **Analyse de la connectivité fonctionnelle** (Fig. 6.4) :

Cela n'a pas de sens de comparer la connectivité fonctionnelle à l'intérieur de l'assemblée dynamique en situation de repos tant la topographie des deux assemblées diffère. Patients et témoins ne sont pas dans un état comparable à ce moment-là. En revanche, lors de l'exécution de la tâche, la connectivité fonctionnelle présente des différences significatives entre les deux groupes : quelle que soit la période, la connectivité entre les deux lobes frontaux est plus importante chez les patients. De même, au seuil choisi, durant la période de génération, on ne met en évidence qu'un lien de connectivité plus faible chez les patients, au sein du lobe frontal gauche, entre deux capteurs proches.

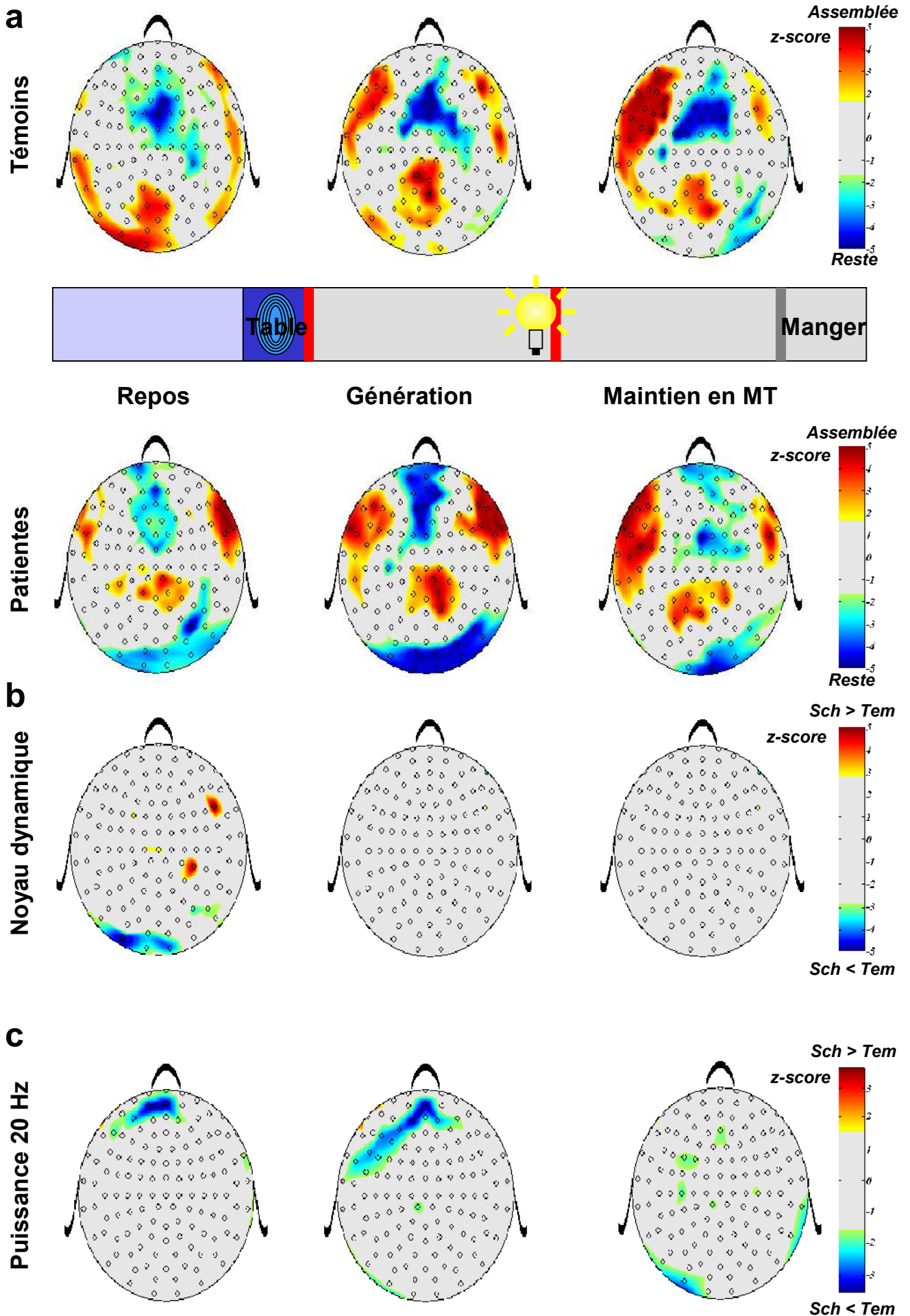
#### **Analyse de puissance** (Fig. 6.1) :

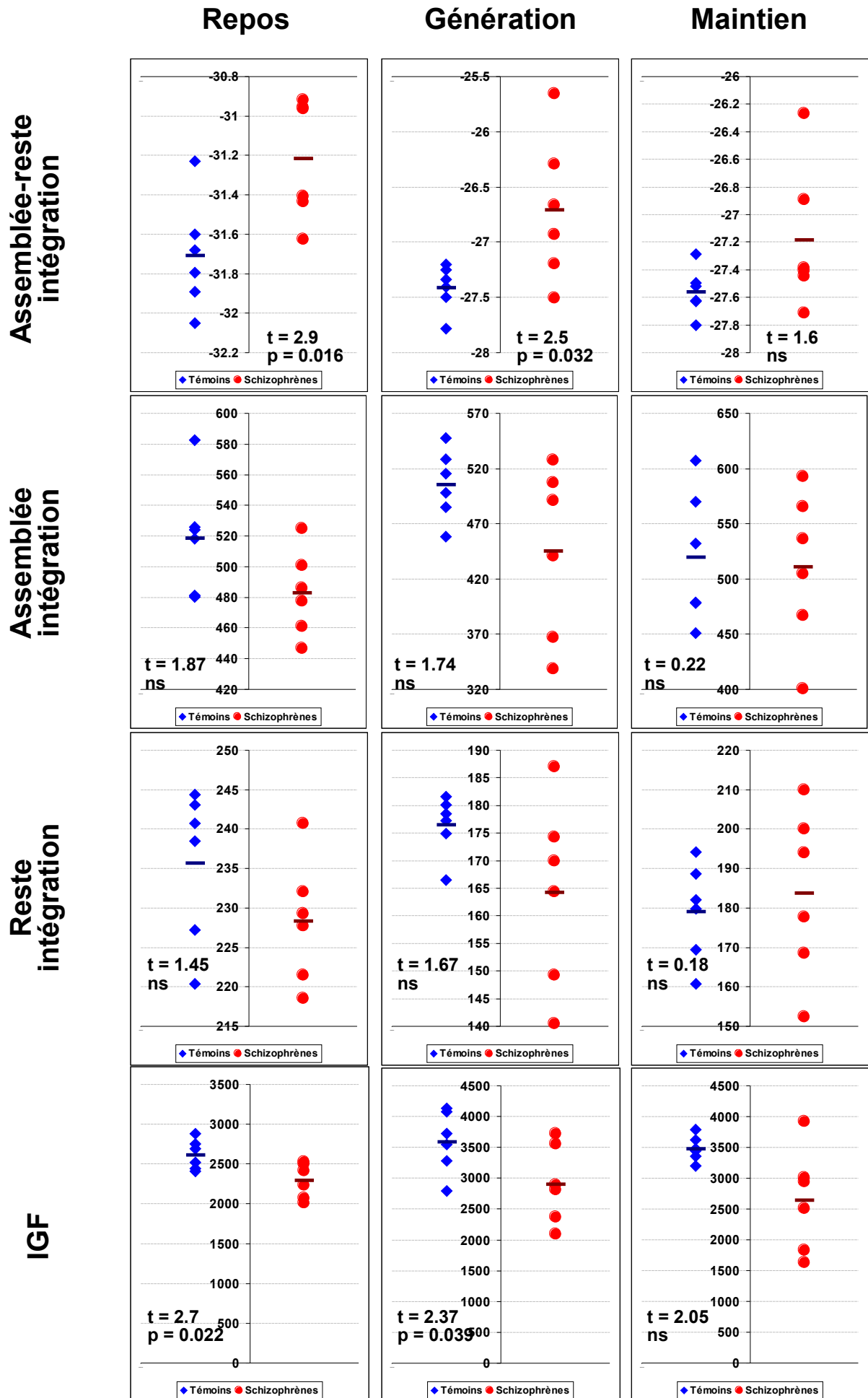
Les patients présentent une réduction significative des émissions de puissance mesurée en valeur absolue, tout particulièrement au niveau des régions impliquées dans l'assemblée dynamique : cortex frontal bilatéral et cortex pariétal médian. Nous ne disposons malheureusement pas de la mesure du tour de tête de chaque sujet ce qui aurait pu nous renseigner sur une différence éventuelle des capteurs par rapport à la source entre les deux groupes. Il est cependant peu probable que ce résultat soit induit par un diamètre plus faible de la tête des patients par rapport aux sujets contrôles, car cette différence persiste au

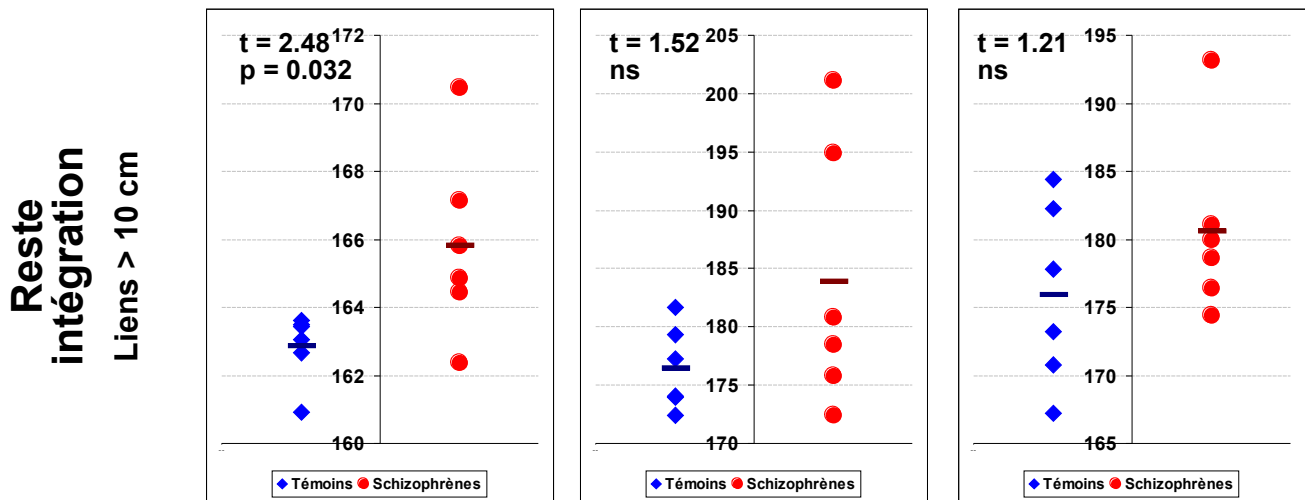
niveau de la région pariétale médiane. Or cette région correspond au point d'appui du scalp, donc un endroit où la distance source-capteur ne diffère pas.

**Figure 6.1. (page suivante)**

**a.** Topographie de l'assemblée dynamique chez les témoins (en haut) et les patientes (en bas) dans les conditions repos, génération et maintien (respectivement de gauche à droite). Les régions en rouge correspondent à celles appartenant significativement plus fréquemment à l'assemblée, et bleu pour celles appartenant significativement au reste (score en z, seuil à  $p < 0.05$  non corrigé). **b.** Différences statistiques entre les témoins et les patientes, les couleurs chaudes montrent les régions appartenant plus fréquemment à l'assemblée chez les patientes, l'inverse pour les couleurs froides (z-score, seuil à  $p < 0.05$ ). **c.** Cartes statistiques de différences de puissance entre patientes et témoins avec le même codage de couleurs que précédemment.







**Figure 6.3.** Valeurs de l'intégration du reste pour les patientes (étoiles rouges) et les témoins (losanges bleus), en ne prenant en compte que des liens longue distance ( $d > 10$  cm au niveau des capteurs). Ce calcul permet de s'affranchir des effets liés aux différences de puissance. Lorsque la différence est significative par un test-t bilatérale, le  $p$  est indiqué. De gauche à droite pour les conditions de repos, génération et maintien.

**Figure 6.2. (page précédente)**

Valeurs de l'intégration pour les patientes (étoiles rouges) et les témoins (losanges bleus). Chaque observation correspond à un point, la barre correspond à la moyenne. Lorsque la différence est significative par un test-t bilatéral, le  $p$  est indiqué. De gauche à droite pour les conditions de repos, génération et maintien, et de haut en bas, l'intégration relative est donnée pour le couple assemblée-reste, l'assemblée dynamique, le reste et le dernier rang correspond à l'indice de groupement fonctionnel.

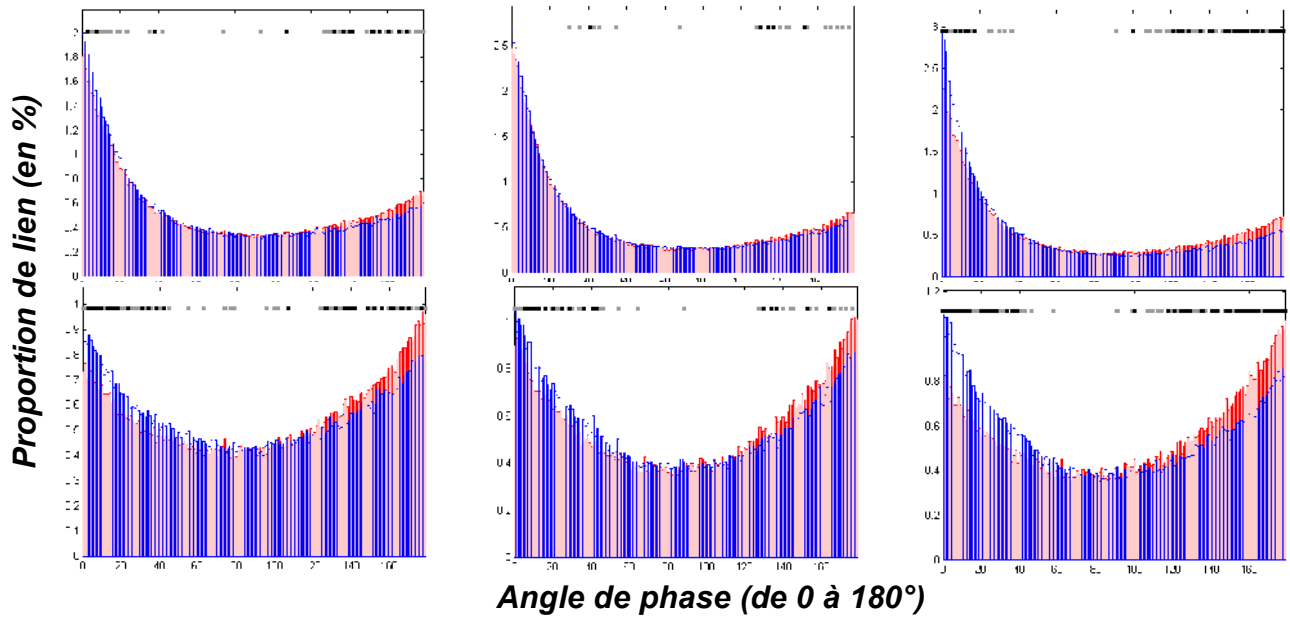
**Figure 6.4. (page suivante)**

**a.** Distribution de la différence de phase (en degré) pour les paires d'éléments qui font partie de l'assemblée chez les patientes (en rouge) et chez les témoins (en bleu) dans les différentes conditions (repos, génération et maintien). La significativité est donnée par les points disposés au-dessus (gris pour  $p < 0.05$ , noirs pour  $p < 0.01$ ). Les histogrammes de la ligne du haut considèrent l'ensemble des paires, celui de la ligne du bas, seulement celles qui sont distantes de plus de 10 cm. **b.** Distribution des phases en fonction des paires chez les témoins (en haut) et les patientes (en bas) à l'intérieur de l'assemblée dynamique (couleurs chaudes). Plus les liens sont codés en noir, plus l'angle de différence de phase se rapproche de  $0^\circ$ , plus il est clair, plus la différence de phase est proche de  $180^\circ$ .

**a**

**Patientes - Témoins**

■  $p < 0.05$     ■  $p < 0.01$



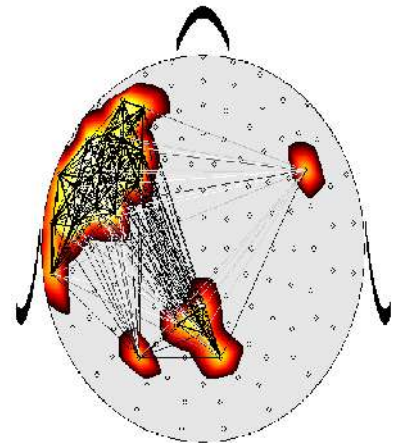
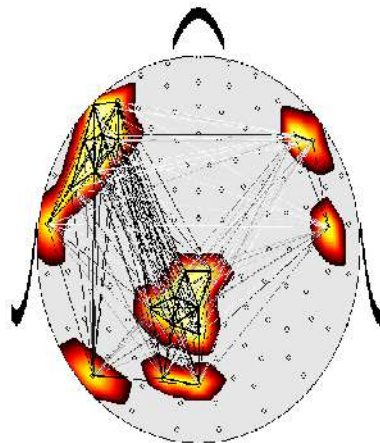
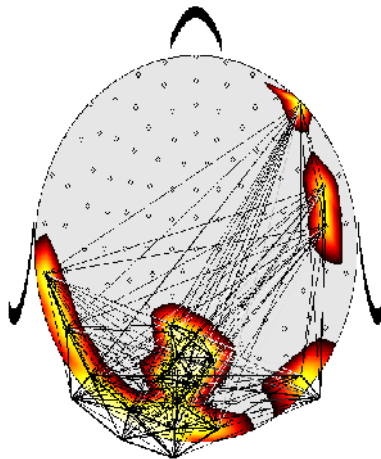
**b**

**Repos**

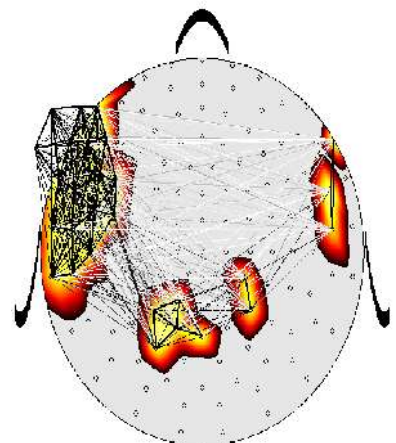
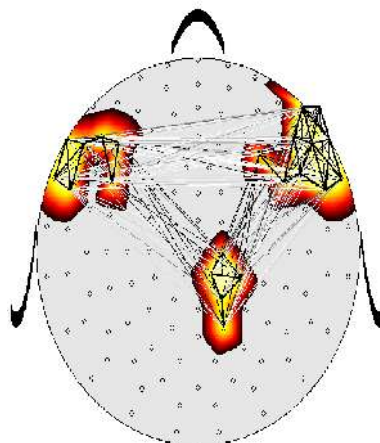
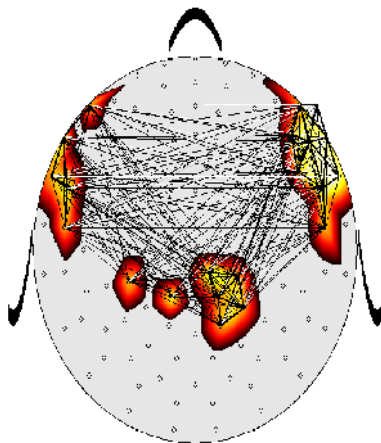
**Génération**

**Maintien en MT**

**Témoins**

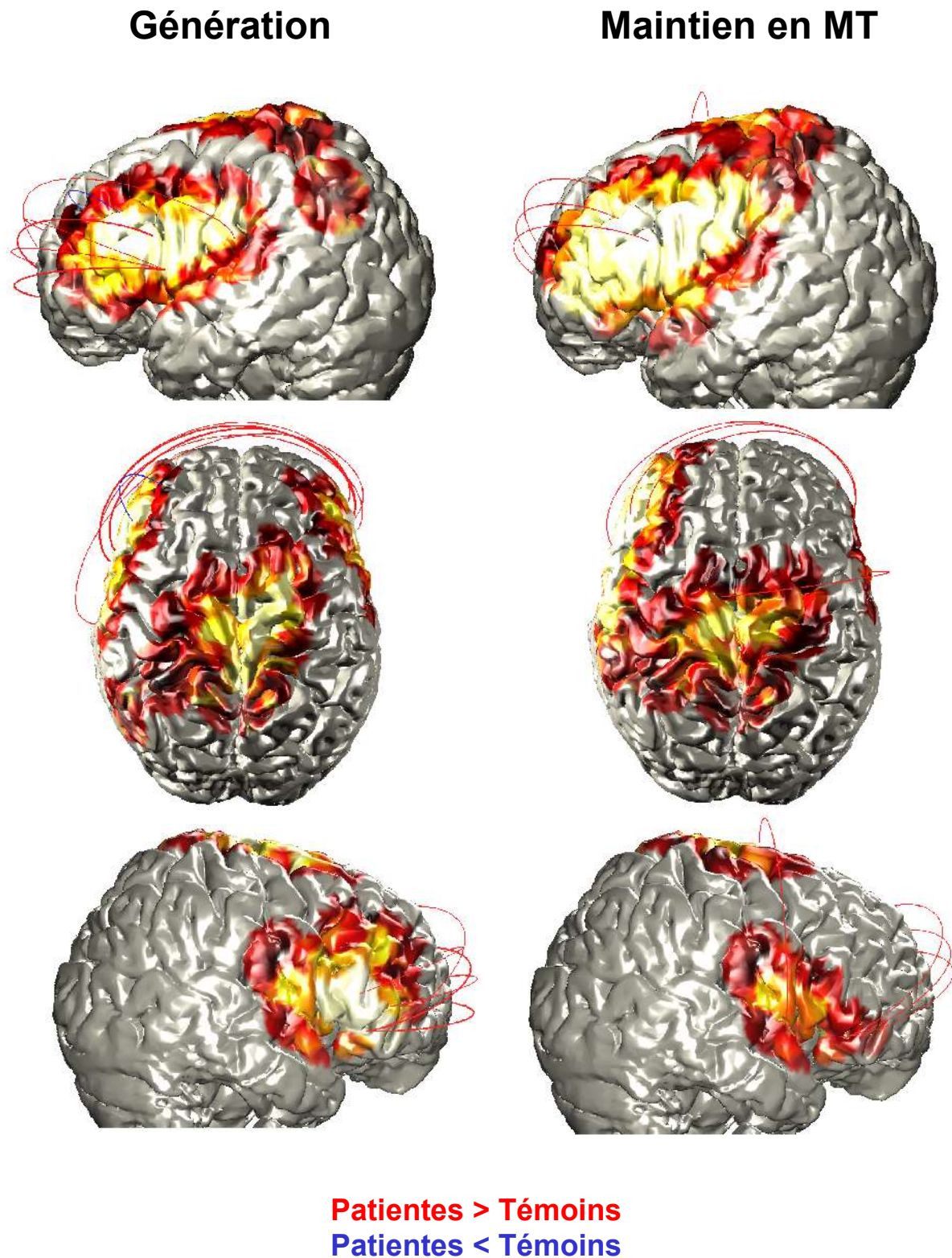


**Patientes**



0°    20°    40°    60°    80°    100°    120°    140°    160°    180°





**Figure 6.5.** Connectivités fonctionnelles entre les paires d'éléments appartenant à l'assemblée dynamique (couleurs chaudes), pour les tâches de génération (à gauche) et de maintien (à droite). L'ensemble est représenté sur le cerveau normalisé d'une des participantes. Les liens pour lesquels il existe une différence significative à  $p < 0.001$  sont présentés. La couleur dépend du sens de la différence, soit les patients présentent une connectivité plus importante (en rouge), soit ce sont les témoins (en bleu).



## **DISCUSSION**

Ces résultats confortent nos observations effectuées en IRMf, en mettant à nouveau en évidence chez les patients un déficit d'isolement fonctionnel de l'assemblée dynamique par rapport au reste, durant la tâche. Mais alors que précédemment, durant la tâche, les groupes ne se distinguaient qu'en niveau absolu, la différence est aussi significative pour l'index de groupement fonctionnel. Cet index peut être considéré comme relatif, puisqu'il évalue l'excès d'intégration assemblée – reste par rapport au niveau d'intégration de l'assemblée dynamique. On ne retrouve pas de différence significative quant à l'intégration du reste. Le calcul de cette valeur corrigeant un effet de proximité ne s'avère significatif que durant le repos. Sur le plan de la répartition de la connectivité à l'intérieur de l'assemblée dynamique, on retrouve l'excès de connectivité entre les lobes frontaux précédemment décrit. Inversement, les déficits quantitatifs dans l'axe antéropostérieur ne sont pas mis en évidence. En revanche, il existe une différence qualitative, car le calcul du décalage de phase montre que celui-ci est significativement différent entre ces liens antéropostérieurs. Ces résultats sont reproductibles quel que soit le temps cognitif observé : génération ou maintien. Durant le repos, la différence est telle que les résultats rendent les deux groupes difficilement comparables.

Nous allons revenir sur ce point, avant d'envisager les résultats de la connectivité fonctionnelle, puis d'intégration à l'échelle de l'ensemble du système, pour évoquer, enfin, les limites de cette étude.

### ***Le paradoxe du repos***

L'observation de différences aussi importantes quant à la topographie de l'assemblée dynamique durant la situation de repos incite à quelques commentaires. Comme cette différence s'efface lorsque les sujets exécutent une tâche, il est plausible de considérer que les patientes ne sont pas dans le même "état cognitif" que les témoins. Il est possible par exemple, que durant cette phase préparatoire que nous avons appelé "repos", les patientes soient plus concentrées, mieux préparées. Les patientes étaient clairement désireuses de

bien faire cette tâche qu'elles prenaient pour un défi, alors que les témoins étaient uniquement motivés par la rémunération. Quelles que soient les variations de processus sous-tendant cette différence, cela démontre le danger que comporte la normalisation des indices de connectivité lorsqu'il s'agit de comparer des groupes. Cette normalisation consiste à rapporter les valeurs de connectivité durant la tâche, à la connectivité évaluée sur cette période pré-stimulus. Par la suite, nous appellerons cette pratique : connectivité, cohérence ou PLV, "relative". C'est une pratique couramment utilisée dans les études chez le sujet sain, car elle permet de voir la différence évoquée par la tâche par rapport au repos. Son utilisation lors de comparaison de groupe faisait une hypothèse non-dite car elle semblait aller de soi : cet état de repos est identique entre patients et témoins. Or les différences très importantes de topographie de l'assemblée dynamique montrent clairement qu'il n'en est rien. Cela pourrait expliquer que certaines observations ne sont rapportées qu'en connectivité relative. Ainsi en EEG, les rapports faisant état d'une plus faible connectivité entre les régions antérieures et postérieures utilisent tous une mesure relative. Dans un seul article cette diminution relative a été rapportée sur des liens inter-hémisphériques. Alors que ces différences sont interprétées comme une plus faible connectivité durant la tâche chez les patients, rien ne permet d'exclure que la situation de référence soit responsable des différences observées. Ainsi, s'il est possible de supposer que les deux groupes sont dans le même état cognitif, la différence se limite à un problème d'interprétation. A titre d'illustration, une réduction de connectivité antéro-postérieure, telle qu'elle a été publiée dans les articles précédemment cités, peut être retrouvée à partir des données de notre étude. Lors d'une première analyse nous avons exprimé la connectivité durant la tâche en PLV relative par rapport à la situation de repos. Nous observons alors un déficit significatif du réseau bi-fronto-médio-pariétal chez les patientes (résultat non présentés). Cela ne doit guère nous étonner puisque, chez les patientes, la topographie de l'assemblée dynamique au repos est similaire à celle activée par la tâche. La différence entre les deux conditions est donc faible. Cela n'est pas le cas chez les témoins qui présentent des réseaux très différents et donc une différence importante. Pourtant, contrairement à l'interprétation faite

généralement, la différence n'est pas liée à la tâche, mais à la situation de repos.

Nos observations suggèrent donc que l'état cognitif dans lequel les patients se trouvent est différent de celui des témoins. La comparaison de valeurs relatives devient alors un non-sens : personne n'aurait l'idée de comparer les activations d'un groupe de patients effectuant une tâche de génération avec des témoins effectuant une tâche d'imagerie mentale. Les différences peuvent en effet tout aussi bien être attribuées à un effet groupe qu'à un effet tâche. La seule solution consiste alors à comparer la connectivité en niveaux absolus.

Il est difficile de généraliser la vertu explicative de cette interprétation aux études autres que la nôtre, mais sa confirmation entraînerait un changement radical de point de vue. Prenons, par exemple, l'observation d'une corrélation inverse entre cohérence relative et propension à présenter des hallucinations . Cela s'interprète, selon les auteurs, comme une diminution de connectivité entre l'électrode frontale gauche et l'électrode temporale gauche, durant la tâche . On pourrait supposer à l'inverse, que les sujets ayant une propension à halluciner, présentent réellement une plus forte connectivité entre ces deux régions, durant la situation de repos. En effet, il est commun que ces patients soient la proie d'hallucinations en période d'inactivité. S'il y a une plus forte connectivité entre ces deux régions au repos , l'écart avec la situation d'activation sera plus faible. On aboutit donc à une conclusion très différente, voire paradoxale : soit la connectivité est augmentée durant les hallucinations soit sa diminution est un facteur de risque à présenter des hallucinations.

### ***La connectivité fonctionnelle***

Si nous sélectionnons dans la littérature les articles mentionnant les modifications de connectivité en termes absolus, nos résultats concordent. Ainsi, la valeur de la cohérence absolue au repos est fréquemment trouvée augmentée dans la schizophrénie, principalement, entre les deux hémisphères, comme c'est le cas dans notre échantillonnage , et plus sporadiquement à l'intérieur d'un même hémisphère . C'est aussi démontré chez des sujets qui ne sont pas et n'ont jamais été sous traitement neuroleptique . Cependant beaucoup de ces observations sont faites sur des rythmes "futiles" ("*idling rhythm*", parfois

improprement appelés rythme de repos, comme le rythme alpha – , et il est donc intéressant de les reproduire sur une bande de fréquence plus impliquée dans la cognition. De plus, l'utilisation de la MEG plutôt que de l'EEG nous permet d'être raisonnablement confiant dans la topographie des aires cérébrales impliquées. Par ailleurs, il est peu probable que nos résultats découlent de la diffusion d'un signal en provenance d'une même source (4<sup>ème</sup> chapitre). Enfin nous travaillons en verrouillage de phase pur (PLV) et non en cohérence. Les études de connectivité en électrophysiologie ayant utilisé l'indice de PLV font état d'une diminution de connectivité en EEG . Mais les auteurs utilisent une normalisation des données par rapport à une situation de référence comme dans l'expérience princeps, méthode sur laquelle nous avons émis des réserves quant à son application aux études de groupes.

### ***Analyse globale de l'intégration***

La seule étude de référence ayant été réalisée en IRMf , il convient de discuter un aspect méthodologique susceptible d'éclairer les différences avec l'étude actuelle. En effet, le signal issu de composants spatialement proches a toute chance d'être plus corrélé en MEG qu'il ne l'était sur nos données IRMf. Cela n'aurait guère de conséquences si l'importance de cette corrélation restait la même dans les deux groupes. Malheureusement, le degré de corrélation entre composants a d'autant plus de chance d'être élevé que la puissance d'émission est importante. Or, notre analyse indique que le niveau absolu d'émission à 20 Hz est significativement différent entre patients et témoins, et ce dans des régions appartenant à l'assemblée dynamique. L'interprétation des données doit donc tenir compte de la probabilité d'un niveau d'intégration plus élevé chez les témoins en raison d'une plus forte corrélation spatiale de leurs signaux. Les sources étant plus puissantes, la composante commune entre deux capteurs est plus importante. Ainsi, il est difficile d'interpréter une diminution d'intégration chez les patients. À l'inverse toute augmentation peut être considérée comme robuste, car elle a dû se construire contre cet effet.

L'augmentation d'intégration entre l'assemblée dynamique et le reste est à nouveau retrouvée dans cette étude, et confirme les résultats obtenus précédemment en IRMf. Ce défaut d'isolement est interprété comme un bruit en provenance du reste parasitant l'activité de l'assemblée. Cette fois, non seulement cette différence est valable en valeur absolue, mais aussi en valeur relative par rapport au niveau d'intégration de l'assemblée dynamique. Il faut dire qu'à l'inverse de la population étudiée en IRMf, les patientes présentaient un niveau d'intégration au sein de l'assemblée généralement plus faible. Mais cette différence est non significative, et nous avons émis des doutes quant à l'interprétation d'une plus faible intégration chez les patients (cf. plus haut). En effet, les valeurs d'intégration de l'assemblée dynamique recalculées à partir des seules connexions longue distance font disparaître tout écart entre les groupes. En revanche par rapport à l'étude précédente, nous ne retrouvons pas de différence au niveau de l'intégration du reste. Il est possible que cette différence ait été effacée par une moindre corrélation spatiale. La prise en compte de cet effet, montre bien une nette tendance à l'excès d'intégration au niveau du reste, mais elle est non significative durant la tâche, ce qui pourrait être dû au faible effectif. La significativité retrouvée lors de la situation de repos est difficile à interpréter puisque les deux groupes ne sont pas dans un état cognitif comparable.

A ce jour nous n'avons connaissance que d'une seule étude ayant utilisé les indices de groupement fonctionnel en EEG, se basant sur la corrélation comme matrice de connectivité. Les auteurs ont mis en évidence une absence de modification de la topographie de l'assemblée dynamique chez les patients lors de stimulations lumineuses intermittentes en comparaison avec la situation de repos. Sans doute la condition était-elle trop passive pour contraindre une homogénéisation des assemblées dynamiques entre les deux groupes. Malheureusement ils ne rapportent pas d'analyse sur les calculs des différentes valeurs d'intégration.

Enfin, un élément nouveau est l'observation de la distribution des angles de phase chez les patientes par rapport aux témoins. Alors que l'assemblée dynamique de ces derniers semble essentiellement fonctionner en synchronie, les patientes fonctionnent plus en décalage, voir

en opposition de phase. Cet effet est tout particulièrement marqué pour les liens de connectivité longue distance, excluant toute possibilité d'artefact lié à une plus forte corrélation spatiale des signaux chez les témoins. Cette observation amène à réinterpréter l'absence de différence de connectivité fonctionnelle entre régions antérieures et postérieures à partir des mesures électrophysiologiques. Nous ne l'avons pas retrouvée dans cette étude, pas plus que chez les auteurs de publications utilisant des mesures absolues. Pourtant ces réductions sont monnaie courante en IRMf . En fait, l'électrophysiologie ne met pas aisément en évidence les variations quantitatives de connectivité fonctionnelle antéro-postérieure. En revanche elle montre une différence qualitative : les patientes présentent une différence de phase de l'ordre de  $80^\circ$  ( $\sim 12$  ms) lorsque les témoins n'en présentent aucune ( $0^\circ$ ) entre cortex frontal et pariétal. Ce délai est compatible avec les temps de conduction entre les deux cortex. Il constitue certainement une gêne pour l'échange mutuel d'informations car ce type de délai est plus adapté à une communication en sens unique (chaîne de décharges synchrones cf. 4<sup>ème</sup> chapitre). Autrement dit, la tentative de communication existe bien, mais tout se passe comme si une région n'écoutait pas ce que lui disait l'autre. L'activité intrinsèque de chaque aire devient alors plus indépendante, autrement dit l'évaluation de leur connectivité par un indice de corrélation diminue, comme c'est le cas en IRMf. On imagine plus volontiers que la tentative de communication émane du cortex frontal (LaBerge 1997) qui recruterait son homologue contro-latéral , pour renforcer son efficacité.

À l'échelle du neurone, ce décalage de phase se traduit par le fait que les signaux locaux et longue distance ne tombent plus ensemble dans la même fenêtre temporelle. Autrement dit, en raison d'un décalage trop important, les effets ne se somment pas, car ils n'aboutissent pas à la décharge du neurone . Ce serait le mécanisme du trouble de l'intégration fonctionnelle. Mais cela aurait une conséquence à plus long terme : les synapses ne sont plus renforcées efficacement, puisque cela nécessite une coïncidence de l'activité synaptique avec la décharge du neurone (Stuart 2001). On pourrait y voir le mécanisme par lequel les patients perdraient certaines synapses . Si on admet que les phases de

réactivation psychotique s'accompagnent d'une accentuation du trouble de l'intégration fonctionnelle (cf. 7<sup>ème</sup> chapitre), on expliquerait ainsi comment une cure rapide de la psychose a un impact sur le pronostic .

Enfin, on pourrait extrapoler l'idée d'un décalage de phase entre les neurones et les synchronies locales. La résultante d'un tel décalage serait une plus faible émission de puissance en valeur absolue. C'est en effet classiquement rapporté chez les patients , mais le plus souvent interprété comme une réduction du nombre de synapses actives (Ford 1999).

### ***Limitations***

La première limite de cette étude tient à son faible effectif, même si nous avons tenté de le compenser par une plus grande homogénéité symptomatique de la population étudiée (schizophrénie de type désorganisé). Les observations nouvelles que nous rapportons, concernant principalement les délais n'ont donc que la valeur d'une preuve de concept. En revanche, il s'agit d'une confirmation des observations déjà rapportées en IRMf . Deuxièmement, comme pour l'étude précédente, le traitement neuroleptique reste un facteur confondant entre les deux populations. Nous pouvons juste avancer l'absence de corrélation entre les indices d'intégration et les équivalents chlorpromazine comme argument tendant à rejeter la thérapeutique comme la cause des différences observées. Enfin la MEG n'explore qu'une partie du cortex, celle des sillons disposés sur la convexité, essentiellement dans leur partie externe .

**CONCLUSION**

Cette étude a pu reproduire les principaux résultats d'une étude précédente utilisant l'IRMf : les patients schizophrènes présentent un mauvais isolement fonctionnel entre l'assemblée dynamique et le reste, permettant au reste de parasiter l'activité de l'assemblée. En revanche, nos résultats ne montrent pas une intégration significativement plus importante au niveau du reste chez les patients, ce qui était considéré comme l'origine du bruit. Cela peut aussi être secondaire au manque de puissance car la tendance est là. Nous avons détaillé les raisons techniques qui pourraient expliquer cette différence par rapport aux données IRMf. Enfin, pas plus que précédemment nous n'avons pu mettre en évidence de résultats significativement différents au niveau de l'intégration de l'assemblée dynamique. Néanmoins, cela ne signifie pas pour autant que l'assemblée dynamique soit normale puisque nous avons retrouvé un excès de connectivité fonctionnelle entre les lobes frontaux. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de déficit entre régions antérieures et postérieures. Concernant ce dernier point deux observations s'imposent : jusqu'à présent, tous les déficits de connectivité qui ont été rapportés en électrophysiologie, sont à notre connaissance de type relatif, c.-à-d. rapportés à un niveau de connectivité dans une condition contrôle, le plus souvent une condition de repos. Or nous avons montré qu'en condition de repos les patientes ne sont pas dans le même état que les témoins. Cela ne signifie pas pour autant que la connectivité antéro-postérieure soit indemne. Si les études IRMf montrent un déficit quantitatif, l'électrophysiologie a permis de démasquer ce qui pourrait en être à l'origine : une anomalie qualitative. La connectivité longue distance chez les patientes est essentiellement avec délai, alors que chez les témoins elle est synchrone. Or cette différence est particulièrement marquée pour la connectivité antéro-postérieure.

La confirmation des résultats de l'étude IRMf sur un si petit effectif, et surtout à partir d'une mesure directe de l'activité neuronale, est très encourageante. Les aspects nouveaux en revanche méritent d'être retrouvés sur un plus large échantillon de patients avant d'être définitivement validés. Au-delà, il serait intéressant d'étudier les modifications de la



connectivité lors de l'expression de certains symptômes, ce qui renforcerait l'hypothèse d'un rôle causal des anomalies de l'intégration fonctionnelle dans l'expression symptomatique de la schizophrénie.

# Chapitre 7

## **Diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cortex frontal et temporal durant les hallucinations**

*Etude d'un cas en IRMf*

<sup>1</sup>Foucher JR, <sup>1</sup>Lacambre M, <sup>2</sup>Marrer C, <sup>1</sup>Danion JM

<sup>1</sup> Clinique Psychiatrique – INSERM U405

Hôpitaux Universitaires – BP 406 – 67091 Strasbourg Cedex – France

<sup>2</sup> Institut de Physique Biologique – UMR 7004 – ULP-CNRS

4 rue Kirschleger – 67085 Strasbourg Cedex – France

En tant que premier auteur, j'ai proposé l'idée originale, rédigé la demande de fonds, implémenté le paradigme, réalisé les expériences, programmé les algorithmes et effectué le traitement des données.

## INTRODUCTION

Une famille d'hypothèses en vogue actuellement propose d'expliquer la physiopathologie de la schizophrénie par une diminution de la connectivité fonctionnelle . Celle-ci est à la base du fonctionnement coordonné de l'ensemble des aires impliquées dans toutes les tâches cognitives, même les plus simples. Que ce soit au niveau unitaire (la connectivité fonctionnelle) ou à l'échelle de l'ensemble du cerveau (l'intégration fonctionnelle), des anomalies ont été décrites chez les patients en comparaison avec des sujets contrôles . Pour l'essentiel les observations se sont concentrées sur les diminutions de connectivité, mais des augmentations semblent au moins tout aussi fréquentes. Les diminutions ont principalement été rapportées entre les régions cérébrales antérieures et postérieures dans la schizophrénie. Or certains déficits de connectivité sembleraient être corrélés avec une propension à halluciner. Ainsi en IRMf, la corrélation de l'activité BOLD entre les régions frontale et temporale gauches, lors d'une tâche de mémoire de travail était inversement proportionnelle à la sévérité du phénomène hallucinatoire sur une petite population de sujets . Des observations similaires ont été rapportées sur des données EEG lors de tâches diverses . Cependant le cas des données EEG soulève un problème. Il ne s'agit plus de connectivité absolue, mais d'une connectivité relative, par comparaison à une période de référence. Aussi la diminution peut être tout aussi bien interprétée comme étant liée à la tâche, qu'à un niveau de connectivité déjà élevé durant la période de référence , cf. 6<sup>ème</sup> chapitre).

Bien qu'intéressante, cette corrélation entre hallucination et connectivité fronto-temporale n'est établie que par une analyse inter-sujets, il s'agit d'un marqueur de traits hallucinatoires. L'observation d'une variation de connectivité pendant l'expression des symptômes serait un indice beaucoup plus direct d'un rôle probablement causal que jouerait la connectivité dans la physiopathologie des hallucinations. Cette idée n'est qu'un retour au concept de Bleuler (Bleuler 1911; Bleuler 1950; Bleuler 1993) qui proposait que les hallucinations soient la manifestation directe du processus pathologique de "spaltung" (dissociation), ce que Gross

(Gross 1904a; Gross 1904b) a très clairement apparenté à ce que nous entendons actuellement par le concept de disconnectivité (cf. 1<sup>er</sup> chapitre). Il n'existe qu'une étude de la connectivité fonctionnelle en phase d'état. Les auteurs ont utilisé une mesure de cohérence en EEG sans mettre en évidence d'anomalies autres qu'une augmentation de la connectivité bitemporale durant les hallucinations. Nous pensons que ce manque de sensibilité est lié à la technique d'enregistrement qui mêle les signaux issus de l'aire de Broca avec ceux issus de l'aire de Wernicke.

C'est ce que nous avons étudié chez un patient ayant accepté de participer à une étude IRMf destinée à mettre en évidence les régions impliquées dans ses hallucinations acoustico-verbales. Pour cela le patient devait signaler la présence de ses hallucinations. L'analyse des données a permis de mettre en évidence un réseau fronto-temporal bilatéral actif durant les hallucinations. Nous avons alors recherché l'aire qui semblait en avance par rapport à toutes les autres. Cette aire a servi de référence à une étude d'interaction psychophysique où le facteur psychologique était la présence d'hallucinations signalée par le patient, et le facteur physiologique l'activité de l'aire en avance par rapport aux autres. Cette dernière est supposée être une aire de contrôle. Cette analyse permet de rechercher à l'échelle de l'ensemble du cerveau les régions avec lesquelles l'aire de contrôle présente une modification de sa connectivité liée à la présence d'hallucinations.

## **METHODES**

### **Participant :**

Le patient G.I. est un homme de 38 ans lors de son passage en IRMf, droitier, russophone. Il est marié, a deux enfants et a immigré en France 6 ans plus tôt. À noter dans ses antécédents une hypoacousie bilatérale prédominant à droite, ancienne, probablement secondaire à un traitement par aminosides vers l'âge de 6 ans. En 2001, il présente une dépression sévère, et les hallucinations débutent au moment où l'humeur est au plus mal, dans les suites d'une douleur liée à une injection. Celles-ci l'amènent à consulter et

répondent à un traitement par Risperdal qu'il n'a pas été possible d'arrêter sans que les hallucinations réapparaissent, et cela malgré la normalisation complète de l'humeur depuis 2 ans. Pour autant, l'intensité, la fréquence et surtout l'anxiété générée par ses voix ont largement diminué avec l'amendement de la dépression. Le patient décrit la perception sonore (sensorialité) de six voix parlant entre elles en russe, à l'intérieur de sa tête. La main posée sur la glotte durant une hallucination ne met pas en évidence d'activité sub-vocale. Les hallucinations ont tendance à survenir durant les périodes d'inactivité et disparaissent tout particulièrement lorsqu'il focalise son attention : lit, regarde la télévision ou converse (plutôt en russe qu'en français). Les propos tenus par les voix sont dévalorisants ou menaçants, et adaptés au contexte ou à son activité en cours. Le traitement étant difficilement supporté chez cet homme actif, il est maintenu à dose faible, ce qui laisse persister quelques voix chuchotées occasionnelles. Avant passage en IRM, le traitement a été interrompu progressivement sur 1 semaine afin de rendre le symptôme plus présent puis remis en place dès l'examen effectué. Chez ce patient, jamais une idée délirante n'est exprimée, on ne note ni désorganisation du comportement ou de la pensée, ni symptômes négatifs. Il faut mentionner une récurrence dépressive.

Sur le plan du diagnostic DSM 4, le symptôme à lui seul permet de remplir le critère A de schizophrénie (voix qui se parlent entre elles), mais le patient ne remplit ni le critère B (absence de retentissement significatif sur la vie familiale, sociale ou professionnelle), ni le critère D (absence de trouble de l'humeur significatif). En revanche, il répond aux critères du trouble schizo-affectif de type dépressif, si on considère le début du trouble et la récurrence dépressive. Si l'aspect thymique n'est pas pris en compte, il ne répond qu'aux critères de trouble psychotique non spécifié (American Psychiatric Association 2000).

Le sujet a signé un consentement éclairé avant de participer à cette étude approuvée par le comité consultatif pour la protection des personnes prenant part à la recherche biomédicale (CCPPRB) d'Alsace.

**Protocole d'IRM :**

Le patient repose sur le lit d'examen, les yeux fermés. Il dispose d'un bouton sur lequel il a pour consigne d'appuyer lorsqu'il entend des voix lors de la première session, et d'appuyer lorsqu'il est au calme (n'entend pas de voix) lors de la seconde session. Le patient est préalablement entraîné pour ces deux tâches avant d'entrer dans le scanner. L'objectif est de réaliser une étude de conjonction entre les deux sessions afin d'éviter l'inclusion de régions impliquées dans l'appui sur le bouton.

Pour les deux sessions fonctionnelles, nous utilisons une séquence de rappel de l'écho par les gradients balayant l'espace K selon la technique echo-planar, en n'utilisant qu'une seule excitation par coupe (Bruker 2T / 400 volumes précédée par 5 fausses excitations afin d'obtenir une saturation partielle et donc une stabilité des temps  $T1 / TR = 3 \text{ s} / \text{angle}$  d'inclinaison de  $90^\circ / TE = 43 \text{ ms} / 4 \text{ mm}$  de résolution dans le plan, FOV = 256 mm, matrice de  $64^2$ , 4 mm épaisseur de coupe / 24 coupes couvrant l'ensemble du cerveau à l'exception du cervelet). La séance se termine par une séquence anatomique 3D-T1 de type MDEFT ayant une résolution millimétrique dans toutes les directions de l'espace.

### **Analyse fonctionnelle SPM :**

Les images fonctionnelles sont réalignées entre elles, puis sur l'image anatomique du sujet avant d'être lissées spatialement par un filtre gaussien de 5 mm. Dans un premier temps, le vecteur temporel correspondant à l'état du bouton durant l'examen est convolué avec un modèle de réponse hémodynamique. Le vecteur des temps pour la seconde session durant laquelle le sujet signale les moments sans hallucinations est préalablement inversé. On recherche ensuite les voxels dont l'activité est corrélée avec la phénoménologie hallucinatoire.

Le décours temporel des différentes régions ainsi mises en évidence est extrait comme le premier vecteur propre de l'ensemble des séries temporelles des voxels constituant la région d'intérêt. Nous recherchons alors la région dont l'activité semble précéder celle des autres en les comparant deux à deux. Pour cela on calcule le coefficient de corrélation entre leurs signaux, en les décalant l'un par rapport à l'autre de 0 à 10 images dans les deux sens.

Lorsque l'indice de corrélation est maximum en l'absence de décalage (à 0) cela signifie que les régions sont actives ensemble. En revanche une corrélation maximale décalée montre qu'une des régions est en avance sur l'autre. La région d'intérêt ainsi trouvée sert à l'analyse dite d'interaction psycho-physiologique.

Une interaction psycho-physiologique recherche les aires pour lesquelles la corrélation d'activité (autrement dit la connectivité fonctionnelle) avec une région d'intérêt varie en fonction d'une condition expérimentale. Dans notre cas, nous voulons savoir quelles sont les aires dont la connectivité avec la région d'intérêt varie en fonction de la présence ou non des hallucinations. Trois vecteurs sont entrés dans la matrice de corrélation : celui correspondant au signalement des hallucinations, celui correspondant à l'activité de la région d'intérêt, et un vecteur correspondant à la multiplication scalaire des vecteurs précédents et représentant l'interaction.

Les seuils statistiques sont fixés à  $p < 0.005$  (non corrigé pour tests multiples) pour chaque session. Seuls les résultats reproduits dans les deux sessions sont considérés comme robustes (probabilité de la conjonction de  $p < 2.5 \cdot 10^{-5}$ ).

Pour la projection tridimensionnelle des activations, l'image anatomique du sujet est segmentée, l'interface substance grise / substance blanche est recherchée par un algorithme d'érosion / expansion itératif, et les activités sont projetées sur sa surface.

### **Analyse morphométrique par SPM :**

L'image anatomique du cerveau du patient est comparée à celles de 30 sujets sains. Toutes les images sont normalisées sur un modèle issu de notre appareil, puis segmentées, et les images correspondant à la substance grise sont lissées spatialement (8 mm). Le patient est comparé au groupe par un test-t (technique de "Voxel-Based Morphometry" – en utilisant l'âge et le sexe comme régresseur de non intérêt. Les diminutions de substance grise sont rapportées pour un  $p < 0.001$  non corrigé et un volume minimal de  $1 \text{ cm}^3$ . Les résultats sont présentés sur un cerveau normalisé.

Toutes les analyses sont effectuées sous Matlab 5.3 (The Mathworks inc. – Natick, USA), en utilisant les fonctions de la boîte à outils SPM99 pour l'analyse et la représentations 3D (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), le reste est programmé par nos soins.

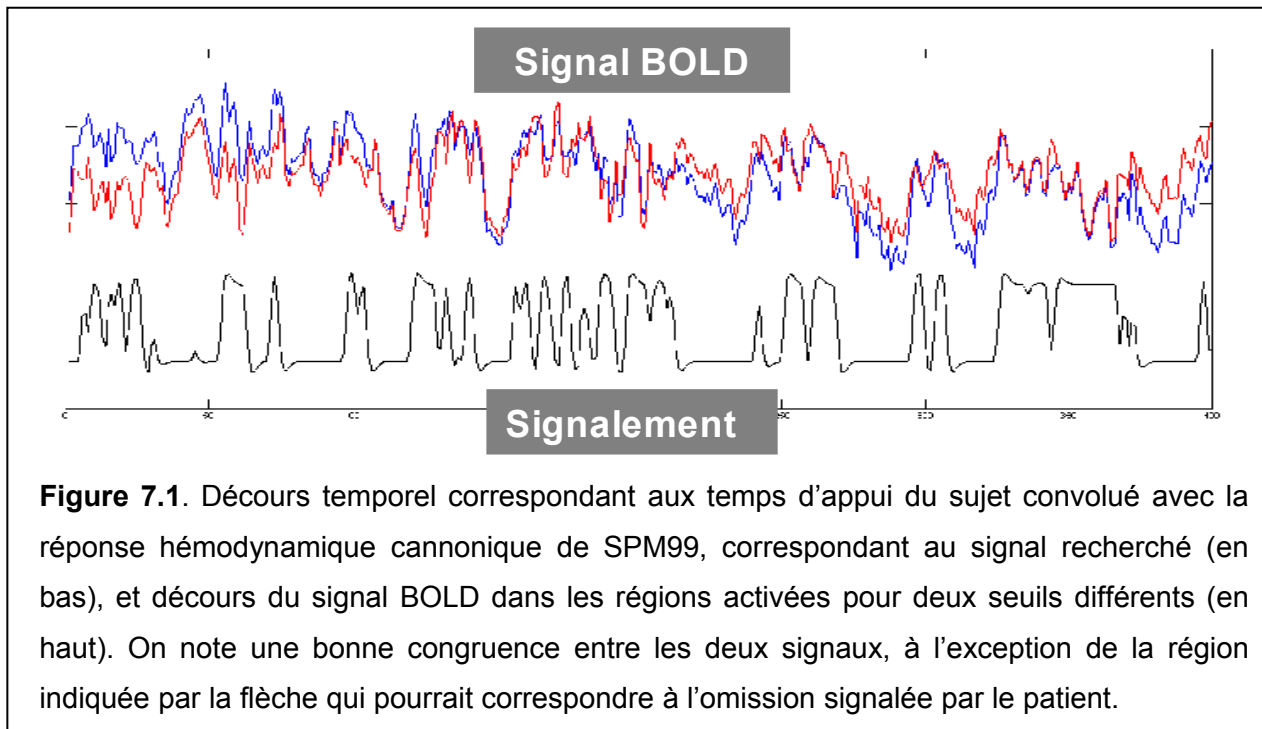
## **RESULTATS**

### **Résultats comportementaux (Fig. 7.1) :**

Le décours temporel des instants avec et sans hallucination suit une alternance plus ou moins régulière au cours des deux sessions, avec à peu près autant de temps passé dans l'un ou l'autre état. À noter que le patient signale en sortant du scanner qu'il a omis de relâcher le bouton lors d'une hallucination au début de la seconde session. On constate sur la figure 7.1 que les régions plus actives durant les hallucinations présentent en effet un surcroît d'activité en début de deuxième session, qui ne correspond à aucun appui. En revanche, on retrouve une bonne concordance entre le décours temporel prévu à partir des appuis et les variations d'activité des régions impliquées dans les hallucinations.

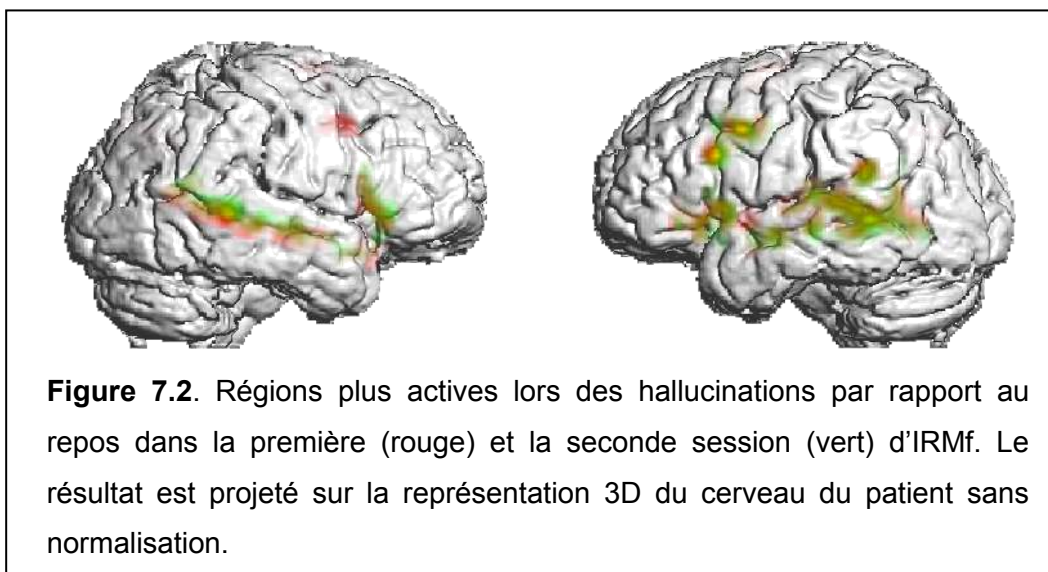
À l'interrogatoire suivant l'examen, le patient signale que la phénoménologie des hallucinations ne s'est pas modifiée durant l'imagerie bien que les voix aient été moins bien comprises du fait du bruit du scanner. Les transitions entre les périodes sans et avec hallucinations sont rapportées comme claires, et la présence des hallucinations ne s'est accompagnée d'aucune émotion particulière. En revanche l'épreuve de l'examen en lui-même a généré une angoisse.

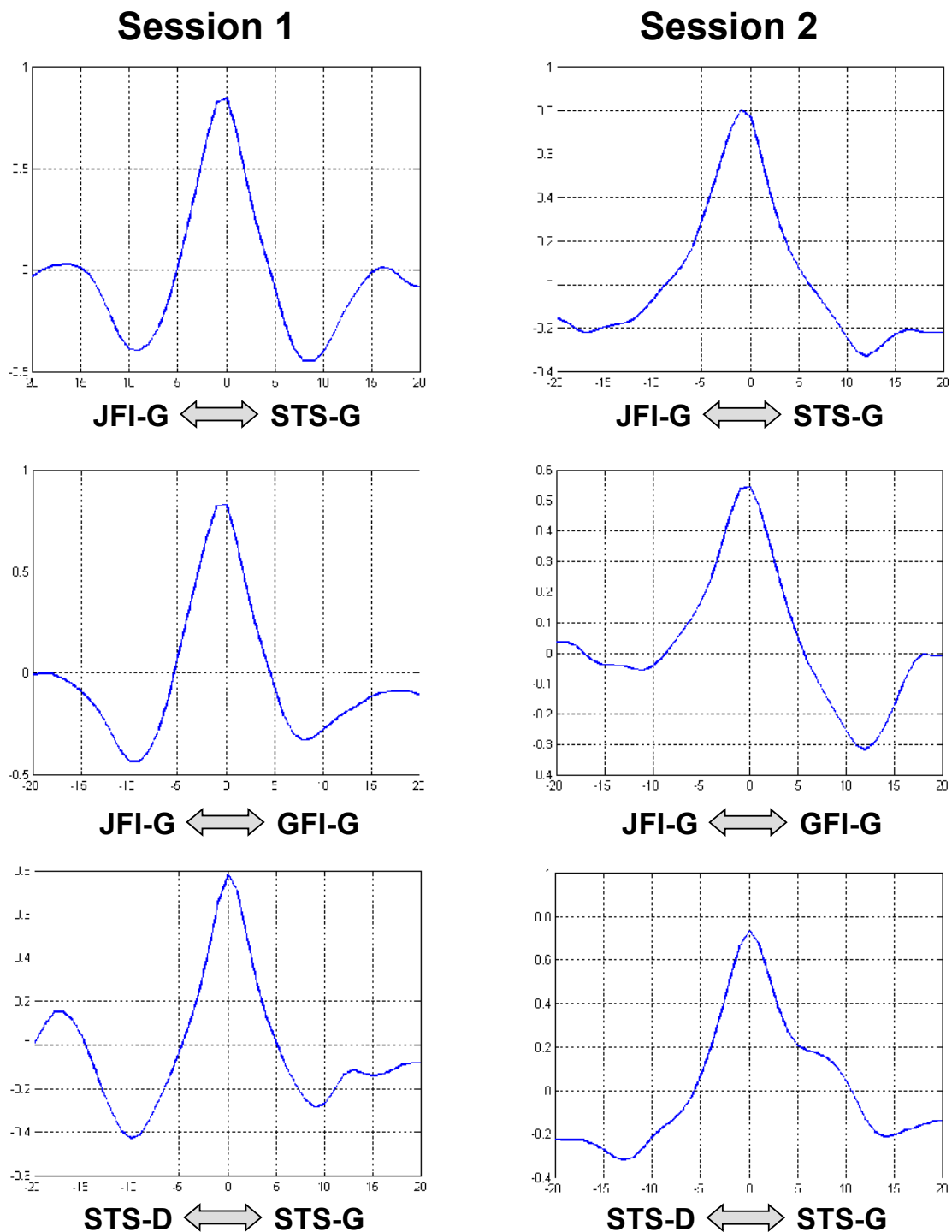




### Régions activées et inactivées durant les hallucinations (Fig. 7.2) :

La figure 7.2 montre les régions actives dans la première (en rouge) et la seconde session (en vert). On constate une parfaite concordance entre les deux sessions pour les régions impliquées : les sillons temporaux supérieurs des deux côtés, débordant sur le gyrus de Heschl, le gyrus frontal inférieur bilatéralement et la jonction frontale inférieure à gauche. À l'inverse, la région préfrontale droite est moins active durant les hallucinations.





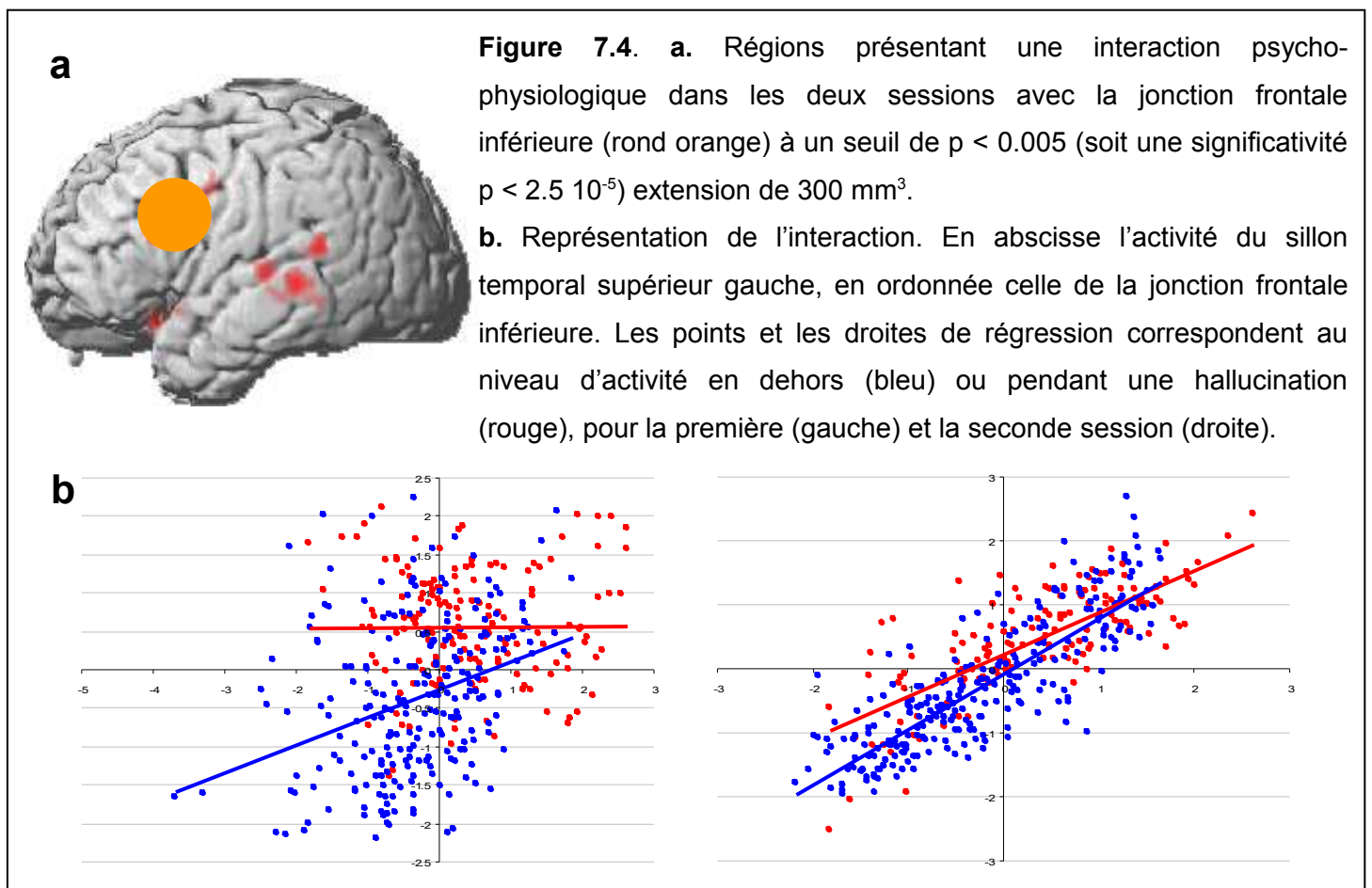
**Figure 7.3.** Cross-corrélogrammes obtenus par calcul du coefficient de corrélation en décalant progressivement un signal par rapport à l'autre. En abscisse les scans (0 = pas de décalage), en ordonnée, la valeur du coefficient. La cross corrélation est calculée entre les signaux issus de la jonction frontale inférieure gauche (JFI-G) et ceux du sillon temporal supérieur gauche (STS-G) (rang du haut), entre la JFI-G et le gurus frontal inférieur gauche correspondant à la région de Broca (GFI-G) (rang du milieu), et entre le STS-G et le sillon temporal supérieur droit (STS-D) (rang du bas). La colonne de gauche correspond aux résultats de la première session, la colonne de droite aux résultats de la deuxième session. Si les signaux sont corrélés sans décalage, le pic est symétrique centré sur 0 (exemple du rang inférieur), à l'inverse, si une région est légèrement en avance, le centre est décalé du côté du signal en avance.

### Région en avance par rapport aux autres (Fig. 7.3) :

Seule la jonction frontale inférieure gauche présente une avance de presque une image (~3 sec) par rapport à toutes les autres régions. À titre de comparaison, nous illustrons les résultats au niveau des régions temporales droite et gauche qui présentent une parfaite symétrie.

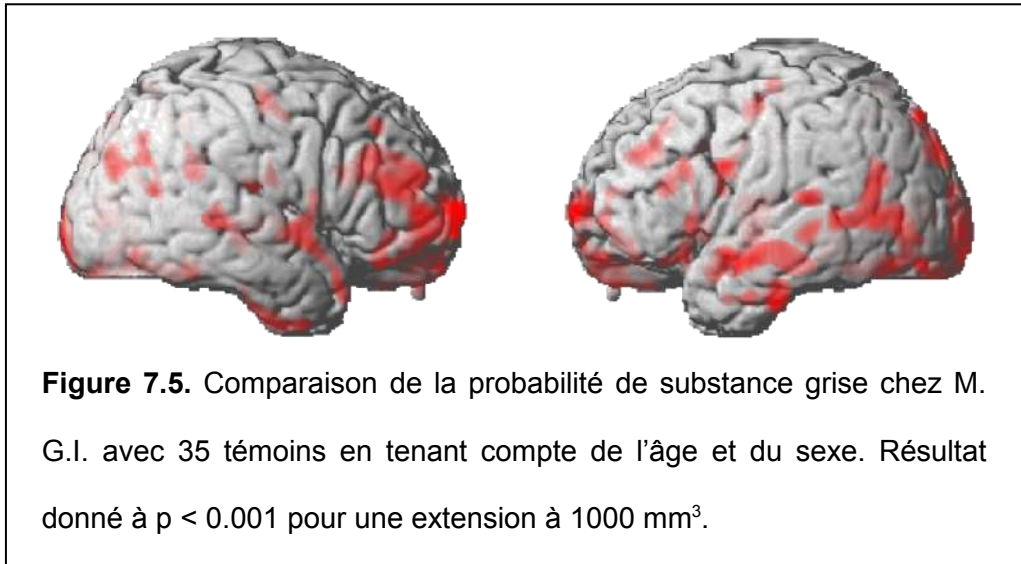
### Modification de la connectivité fonctionnelle durant les hallucinations (Fig. 7.4) :

Alors que l'analyse est faite sur l'ensemble du cerveau, on est frappé de constater que seules les régions gauches actives lors des hallucinations, présentent une modification de leur connectivité fonctionnelle avec la jonction frontale inférieure gauche (Fig. 7.4.a). La figure 7.4.b illustre l'activité du sillon temporal supérieur par rapport à l'activité de la jonction frontale inférieure. Elle montre que s'il existe une corrélation d'activité en l'absence d'hallucinations comme l'indique la forte pente de la droite de régression (en bleu), celle-ci se réduit, voire disparaît lors de la survenue des hallucinations (en rouge). Le phénomène est significatif pour chaque session, même s'il semble atténué lors de la deuxième session.



**Analyse morphométrique (Fig. 7.5) :**

De façon générale, les régions impliquées dans les hallucinations présentent une diminution de substance grise. La région la plus touchée correspond au sillon temporal supérieur gauche.

**DISCUSSION**

Cette étude permet de retrouver de façon fiable un réseau fronto-temporal corrélé avec la présence des hallucinations, mais aussi une région préfrontale droite négativement corrélée avec elle. De plus, elle montre que la jonction frontale inférieure est légèrement en avance par rapport à toutes les autres, et qu'elle est fonctionnellement déconnectée avec les sillons temporaux supérieurs pendant la survenue des hallucinations. L'ensemble de ces résultats est reproductible sur 2 sessions au cours desquelles la tâche de signalement diffère. Nous discuterons successivement ces trois résultats, puis la limite de leur portée avant de conclure.

**Réseau activé et inactivé lors des hallucinations acoustico-verbales :**

Les régions activées chez ce patient sont toutes déjà mentionnées dans la littérature comme actives durant les hallucinations : la région de Broca , les sillons temporaux supérieurs,

comprenant l'aire de Wernicke , les gyri de Heschl , et la jonction frontale inférieure. Comme cela a déjà été constaté, on retrouve une superposition entre les régions impliquées dans les hallucinations et celles qui sont impliquées dans le langage . Les régions temporales externes en particulier, de par leur rôle dans la représentation du matériel verbal, sont supposées servir de support au contenu de l'hallucination. On est tenté de faire le lien entre la phénoménologie d'une véritable sensorialité et la présence d'une activité au niveau du gyrus de Heschel, mais seule l'observation d'un plus grand nombre de patients permettra d'affirmer ce lien (en cours). De même on pourrait faire le rapprochement entre l'absence d'activation des structures temporales internes, pourtant rapportée chez certains patients , et l'absence de sensations d'angoisse ou de peur en lien avec les hallucinations chez Monsieur G.I., alors que de telles sensations les accompagnent fréquemment. En revanche, l'activité de la région de Broca ne semble pas s'accompagner d'une production sub-vocale suffisante pour être à l'origine de l'hallucination .

Les activités inversement corrélées à la survenue d'une hallucination ne sont curieusement jamais décrites. Chez ce patient, la région préfrontale droite s'inactive lors de la perception des voix. Dans une étude en EEG-IRMf chez des sujets sains, nous avons retrouvé cette région comme s'inactivant avec la réduction de la vigilance . Mais bien que l'hypovigilance soit quelque fois rapportée par les patients comme un facteur prédisposant aux hallucinations, cela n'est pas le cas chez notre sujet. Il n'en fait pas mention spontanément et interrogé sur ce point, il considère son effet comme modeste. Chez un patient, la stimulation de cette région n'a pas permis de noter d'amélioration significative des hallucinations .

### ***La jonction frontale inférieure en avance par rapport aux autres régions :***

C'est plutôt une surprise de retrouver la jonction frontale inférieure comme active avant toutes les autres. La recherche d'une région en avance par rapport aux autres n'a été rapportée précédemment que chez un seul patient . Chez ce dernier, le sillon temporal supérieur droit s'active trois secondes avant l'appui pour signaler les hallucinations, les

autres régions s'activant après. Notre analyse est légèrement différente, puisque le calcul de l'avance est fait sur l'ensemble du signal et pas uniquement sur les périodes de transition. Il se pourrait que la précession des régions temporeles ne soit visible que lors de l'arrivée des hallucinations. Pourtant l'observation d'une avance des régions frontales est en soit surprenante puisque, dans une population de contrôle, la réponse hémodynamique a tendance à être en retard d'environ une seconde dans ces régions par rapport aux régions temporeles .

La jonction frontale inférieure est très reconnaissable car elle semble entretenir un rapport quasi constant avec les sillons : elle se trouve à l'intersection entre le sillon frontal inférieur et le sillon préfrontal. Cette région présente une architecture et un marquage à différents neurotransmetteurs tout à fait particuliers . La jonction frontale inférieure est très régulièrement activée dans toutes les soustractions mettant en évidence le contrôle exécutif. Ainsi il aurait même été logique de prendre en compte cette région pour l'analyse en connectivité même en l'absence de la démonstration de son avance par rapport aux autres. Toutes régions déconnectées fonctionnellement avec elle pourraient être interprétées comme échappant à son contrôle.

***Rupture de la connectivité fonctionnelle entre la jonction frontale inférieure et les sillons temporaux supérieurs durant les hallucinations :***

Jusqu'à présent, la disconnectivité fonctionnelle entre les régions frontales et temporeles gauches, est considérée comme un marqueur de trait hallucinatoire, autrement dit un marqueur de vulnérabilité aux hallucinations, présent en dehors d'elles . Cette étude permet de mettre en évidence qu'il s'agit aussi d'un marqueur d'état, c.-à-d. présent durant l'hallucination. On peut même se demander s'il ne s'agit pas exclusivement d'un marqueur d'état. En effet toutes les études précédemment citées rapportent une corrélation inverse entre la connectivité durant une tâche et la propension à présenter des hallucinations dans les jours qui précèdent le test. C'est assez différent des études sur l'anatomie où la propension à halluciner correspond à la présence d'hallucinations à n'importe quel moment

de la maladie, et non uniquement sur la dernière semaine. Ainsi, il est légitime de se demander si les patients n'auraient pas simplement présenté des hallucinations durant l'épreuve. Mais la présence ou non d'hallucinations durant la tâche et leurs corrélations avec la connectivité n'est malheureusement rapportée par aucun auteur. On expliquerait alors la réduction de leur indice de connectivité par le simple effet du moyennage d'états sans hallucinations (connectivité normale) à des états avec hallucinations (faible connectivité), ces derniers baissant la moyenne. De plus, les études rapportées dans la littérature présentent quelques faiblesses. L'étude IRMf souffre d'un faible nombre d'observations et l'essentiel de la corrélation semble reposer sur une valeur aberrante (outlier) : un patient très halluciné présentant une faible connectivité. Les études de connectivité en EEG posent de nombreux problèmes supplémentaires dont nous avons déjà débattus (cf. 6<sup>ème</sup> chapitre). L'un d'entre eux et non des moindres est celui de sa résolution spatiale qui ne permet pas de s'assurer qu'il s'agit bien d'une différence de connectivité. Les différences de connectivité sont rapportées sur des électrodes proches qui en raison de la diffusion du signal électrique, pourraient capter une source commune. Or la présence d'hallucinations s'accompagne le plus souvent d'une augmentation de puissance dans les régions temporales qui pourrait être responsable de cet effet, (Strik, communication personnelle).

Ainsi, la question qui reste en suspens, est de savoir si nous avons à faire à une connectivité normale en dehors des hallucinations ou si celle-ci est défectueuse en permanence avec des accès d'aggravation lors des hallucinations. Cette seconde hypothèse a l'avantage d'être compatible avec la présence d'une disconnectivité anatomique. L'observation d'une réduction de volume du gyrus temporal supérieur chez les patients hallucinés, et en particulier chez le nôtre, irait dans ce sens. De plus, la littérature et nos propres travaux en imagerie tomographique rapportent de fréquentes diminutions de connectivité fonctionnelle entre des régions antérieures de contrôle et les régions postérieures supportant des fonctions instrumentales, et cela souvent en dehors de symptômes patents durant l'examen. Ces diminutions n'ont pas été rapportées spécifiquement pour la connectivité fronto-

temporale, mais cela est dépendant de la tâche. Ainsi l'hypothèse d'une connectivité de fond défectueuse sur laquelle se surajoutent des accès fonctionnels semble la plus plausible.

### ***Limitations de l'étude :***

Ce travail a une limite évidente : celle de ne concerner qu'un seul patient. Cette étude de cas est, certes, riche en enseignements et les résultats semblent très robustes, mais il n'est pas possible de les extrapoler à l'ensemble des patients présentant des hallucinations acoustico-verbales de nature psychotique. Rappelons que si les hallucinations présentent une phénoménologie classiquement observée dans la schizophrénie et le trouble schizo-affectif (symptôme de premier rang dans la classification de Kurt Schneider – Schneider 1959), il existe quelques atypies. On note en particulier un âge avancé lors du début des symptômes (36 ans), et l'hypoacousie est un facteur favorisant la survenue d'hallucinations hors psychose, même si leur phénoménologie est classiquement différente (Griffiths 2000).

## **CONCLUSION**

Ce travail démontre chez un patient que la survenue d'hallucinations acoustico-verbales s'accompagne d'une rupture de la connectivité entre la jonction frontale inférieure impliquée dans le contrôle exécutif, et les régions temporales externes impliquées dans la représentation du matériel verbal. La connectivité fonctionnelle pourrait donc être un marqueur d'état alors que jusqu'à présent elle était plutôt considérée comme un marqueur de trait. Les études de trait n'ont pas contrôlé la présence ou l'absence d'hallucinations durant l'évaluation de la connectivité. La question reste de savoir s'il s'agit d'un trouble minimal permanent ponctué d'accès, ou d'un trouble survenant uniquement par accès. Quoiqu'il en soit, cela permet de relier pour la première fois de façon directe, un trouble de la



connectivité à la présence d'un symptôme psychotique, renforçant l'idée que l'intégration fonctionnelle se trouve au cœur de la physiopathologie de la maladie.

# Chapitre 8

## Discussion générale

### RECAPITULATIF

Cette thèse a trouvé son point de départ dans des idées déjà anciennes de "sejonction" (principe anatomique et étiologique) (Wernicke 1894; Wernicke 1900; Gross 1904a; Gross 1904b) et de "spaltung" (principe psychologique et quasi physiologique) (Bleuler 1911; Bleuler 1950; Bleuler 1993). Remises au goût du jour et retravaillées avec les techniques disponibles aujourd'hui, celles-ci stipulent que la physiopathologie de la schizophrénie repose sur une anomalie de l'intégration fonctionnelle cérébrale. Notre travail a tout d'abord consisté en la mise au point des techniques nécessaires à son exploration à partir des théories de Tononi et coll. Les instruments qui en résultent nous ont permis de montrer que, chez le sujet sain, il existe bien une structure fortement intégrée que nous avons appelée "assemblée dynamique", et cela aussi bien en IRMf qu'en MEG. Elle a comme caractéristiques d'inclure des régions différentes en fonction de la tâche et de fonctionner en synchronie malgré les délais de conduction entre ses différents composants.

L'application de ces techniques à la schizophrénie est riche d'enseignements. Avant tout, l'idée prévalente d'une simple insuffisance d'intégration de l'assemblée dynamique n'est pas validée.

En revanche, quel que soit le type de mesure (activité BOLD ou électromagnétique), on retrouve une mauvaise différenciation entre l'assemblée et le "reste" du système. Bien que la méthode ne nous indique pas le sens des effets entre ces deux parties, nous avons posé comme hypothèse que cela correspond à l'effraction de bruit en provenance du reste dans une assemblée mal isolée. L'activité de celle-ci en serait parasitée. En faveur de cette hypothèse, le niveau d'intégration du reste est plus important chez les patients, ce qui

pourrait être à l'origine d'un bruit de fond suffisamment cohérent pour interférer avec les autres éléments du système.

Mais l'augmentation du niveau de bruit n'est pas la seule anomalie au sein de l'assemblée dynamique. La connectivité fonctionnelle est en effet réorganisée en son sein. En IRMf, nous retrouvons les réductions de la connectivité antéro-postérieure précédemment décrites dans la littérature, c'est-à-dire entre le lobe frontal que l'on suppose être impliqué dans le contrôle exécutif et les régions supportant les fonctions instrumentales. En MEG, le résultat est différent, car la connectivité ne se différencie pas tant quantitativement, que qualitativement : il existe un délai, globalement proportionnel à la distance fronto-pariétale chez les patients, alors que cette connectivité est synchrone chez les témoins. Or il y a tout lieu de croire que la présence d'un tel délai n'autorise pas une bonne intégration. Autrement dit, si une aire "parle" à l'autre, il y a bien une tentative de communication comme nous le montre la MEG, mais le message en retour ne serait pas "entendu" parce qu'il ne tomberait pas au bon moment. Nous proposons d'appeler cela, la dyssynchronie. Tout se passe comme si chaque aire fonctionnait indépendamment de l'autre, ce qu'indiquent les résultats d'IRMf. Il n'est pas étonnant que le système tente de palier ce défaut en faisant participer plus largement les régions de contrôle, ce qui pourrait être l'origine de l'augmentation de la connectivité entre les deux lobes frontaux, systématiquement retrouvée. Cette augmentation ne résulte pas forcément d'une connectivité optimale car cette dernière est aussi affectée par la dyssynchronie.

La dyssynchronie pourrait être au centre de toutes les anomalies que nous avons décrites jusqu'à présent. Par exemple, en défavorisant le contrôle des aires antérieures sur les régions instrumentales, elle n'en inhiberait plus convenablement le bruit de fond. On pourrait même imaginer que ce déficit de synchronie soit plus général et affecte aussi l'activité locale. Cela se traduirait par une capacité de recrutement plus faible, puisque l'assemblée dynamique perd une partie de son potentiel d'entraînement du reste du système avec la dyssynchronie. Cela expliquerait les diminutions d'activité qui sont fréquemment rapportées en électrophysiologie ou en imagerie tomographique d'activation. De plus, cela nuirait au

renforcement synaptique (Singer 1999; Stuart 2001). Les synapses s'affaibliraient au point de disparaître, ce qui correspondrait à une véritable déconnexion physique. Dans cette hypothèse, la réduction du nombre de synapses et du volume de la neuropile serait donc des anomalies secondaires et non primaires, ce qui signifie qu'elles ne seraient pas directement à l'origine de la dyssynchronie. Sur le plan thérapeutique, le fait que le déficit synaptique ne soit pas constitutionnel le rendrait, peut-être, accessible à une rééducation apte à stimuler les connexions synaptiques. La possibilité de contrôler les effets de la dyssynchronie rendrait cette rééducation encore plus efficace.

### **LIEN AVEC LA CONNECTIVITE ANATOMIQUE**

La dyssynchronie est un candidat sérieux pour être la conséquence physiopathologique d'une disconnectivité anatomique par hétérochronie . Autrement dit, c'est surtout la dispersion des temps de conduction qui serait la cause de ces anomalies, plus que la réduction du nombre de synapses (disconnectivité par hypo-connexion). Cette dernière pourrait être, en effet, secondaire soit à un appauvrissement du milieu , soit à la dyssynchronie comme envisagé précédemment. En accord avec cette hypothèse, rappelons que les pathologies neurologiques les plus à même de mimer une psychose s'accompagnent d'une dispersion des temps de conduction (sclérose en plaque, leucoencéphalopathie métachromatique...). Dans la schizophrénie, on peut noter par ailleurs, un étalement des potentiels évoqués à l'origine de leur aplatissement (diminution d'amplitude – Ford 1999). Cela résulterait directement d'une dispersion des temps de conduction . La réduction du nombre de synapses n'est pas pour autant un facteur négligeable. On s'attendrait à le trouver particulièrement bien corrélé à la réduction de certaines performances cognitives, sociales ou émotionnelles. Mais dans la perspective décrite ci-dessus, il s'agirait d'une aggravation secondaire à la dyssynchronie, comme c'est peut-être le cas pour la sclérose en plaques . Elle serait alors soit une conséquence directe d'une réduction du renforcement synaptique, ce qui mènerait à un renforcement de l'élagage comme l'a initialement proposé Feinberg (Feinberg 1982), soit une conséquence indirecte, suite à l'attitude de retrait du sujet

avec comme corollaire, un appauvrissement environnemental. En effet, nous avançons l'hypothèse qu'avant même l'avènement du premier épisode psychotique, le sujet a déjà expérimenté un ensemble de symptômes pouvant découler de la dyssynchronie. Parmi ces symptômes dits de base, les plus spécifiques correspondent à l'impression de ne plus parvenir à diriger son activité mentale. Or les sujets qui expérimentent ces symptômes mentionnent leur atténuation lors de la réduction du niveau de stimulation d'où une attitude de retrait. L'apparition de la psychose renforce souvent cette attitude, majorée par l'interprétation paranoïaque du vécu.

Une telle hypothèse expliquerait également pourquoi la réduction de volume cortical, indice quantitatif de connectivité, est néanmoins déjà présent dès le premier épisode psychotique, voire dès la phase prodromique ou même chez des apparentés enclins à présenter une personnalité schizotypique.

Il serait intéressant de disposer d'une technique d'imagerie apte à mettre en évidence le type de disconnectivité anatomique conduisant à une dispersion des temps de conduction que nous pensons être l'anomalie princeps. Bien qu'étant probablement imparfaites, les imageries du tenseur de diffusion et par transfert de magnétisation sont, à l'heure actuelle, ce qui s'en rapproche le plus.

## **LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE EST DYNAMIQUE**

S'il existe un déficit de connectivité antéro-postérieure permanent, celui-ci s'accroît considérablement entre les régions frontale et temporale lors de la survenue des hallucinations. Autrement dit, il y a sans doute deux causes à cette anomalie : la première serait constitutionnelle, anatomique, la seconde serait fonctionnelle, répondant à d'autres déterminants dont la dynamique serait brève. En effet, notre patient présentait des phases d'hallucinations et donc de rupture de connectivité fonctionnelle, ne dépassant pas la minute. Si nous extrapolons ce mécanisme à d'autres patients qui présentent des hallucinations extrêmement brèves (quelques secondes), il faut imaginer des mécanismes fonctionnels qui puissent agir en des temps aussi brefs. Cela ne signifie pas pour autant que le déterminant

ait la même dynamique. Imaginons qu'une accélération de la vitesse et/ou une augmentation de la charge de traitement, liées par exemple à un accroissement de dopamine, soient les facteurs favorisant la survenue d'hallucinations. De tels facteurs interviendraient sur une durée dépassant celle du symptôme. Cependant une dynamique chaotique de bistabilité serait imaginable dans un système non linéaire comme le cerveau. La dyssynchronie à nouveau pourrait expliquer un tel comportement. Il faut en effet souligner que la dyssynchronie n'est pas seulement inefficace, se traduisant alors par une simple absence d'augmentation de connectivité fonctionnelle, elle désorganise surtout la coordination d'activité entre les deux aires. Autrement dit deux aires pourraient communiquer tant bien que mal tant que l'intensité des échanges reste faible, et présenter des ratés dès lors que l'intensité des échanges atteint un seuil critique.

Si telle était l'explication de la dynamique du phénomène, encore faudrait-il comprendre pourquoi les hallucinations du sujet schizophrène sont aussi élaborées. De même, comment une activité propre au sujet peut-elle être ressentie comme étrangère ? D'une certaine façon, l'hallucination pourrait correspondre à une forme extrême de bruit en provenance du reste qui viendrait parasiter l'assemblée dynamique. La différence avec le bruit observé chez des patients non-hallucinés serait que le bruit à l'origine d'une hallucination a pu se structurer, s'organiser comme une activité normale, autrement dit aurait les propriétés d'une assemblée dynamique. L'une de ses propriétés est d'être synchrone, comme en témoignent les augmentations de puissance au niveau temporel chez les patients lors des hallucinations . Ceci confère à ce noyau "dissident" un impact important sur le reste du système, un "effet de masse". On se retrouverait donc avec 2 assemblées synchrones pour elles-mêmes, mais pas entre elles. Elles pourraient s'influencer mutuellement, tout en restant étrangères l'une à l'autre. On comprend ainsi l'irruption de matériel de l'une, dans l'autre. Dans le sens de l'assemblée principale vers la dissidente, cela expliquerait le caractère congruent des hallucinations avec l'activité mentale du moment. Dans le sens inverse, cela serait vécu comme des hallucinations. Le bruit de l'assemblée dissidente est bien structuré comme une pensée ou comme un langage et donc serait compréhensible par le noyau dynamique

principal. Cependant la dyssynchronie entre les deux assemblées empêcherait cette activité de s'intégrer à l'assemblée principale, tout en l'influçant. Elle serait dès lors, interprétée comme émanant d'une source étrangère.

Toutes ces idées sont autant de pistes qu'il nous reste à explorer. Nous souhaitons tout particulièrement enregistrer des épisodes hallucinatoires sous MEG, et poursuivre la recherche sur un échantillonnage plus important.

## **L'INTEGRATION FONCTIONNELLE PEUT-ELLE TOUT EXPLIQUER ?**

Le lecteur retirera sans doute de ce qui précède, l'impression que les anomalies de l'intégration fonctionnelle permettent de tout expliquer de la schizophrénie. Une grande théorie du tout, qui pourrait, à juste titre paraître bien prétentieuse. Pourtant, l'idée qu'il existe un tronc commun physiopathologique répond au principe de parcimonie. On recherche le nombre de causes le plus restreint possible, permettant d'expliquer l'ensemble le plus large des conséquences observées (Andreasen 1999; Williamson 2006).

Mais nous venons de dire que symptômes négatifs et hallucinations (symptôme positif) répondent à une physiopathologie commune : la dyssynchronie et ses conséquences sur l'intégration fonctionnelle. Or les analyses dimensionnelles des échelles sémiologiques sont très claires : ces deux groupes de symptômes évoluent de manière indépendante en inter-sujets . De plus, le suivi longitudinal montre chez un même sujet que les symptômes positifs et les symptômes négatifs n'ont pas la même dynamique temporelle . Les premiers ont tendance à s'aggraver rapidement au début, puis plus progressivement ensuite, les seconds évoluent souvent par à-coups jusqu'à l'âge de 40 ans, pour se réduire, voire disparaître, par la suite. À noter cependant que seule l'intensité des symptômes varie, leur type est cependant beaucoup plus stable chez un même individu. Pour expliquer ces faits, nous supposons l'intervention d'un deuxième facteur : la dopamine . En effet, on sait que les symptômes positifs sont dopamino-sensibles pour une bonne part. L'augmentation ou la dérégulation de la dopamine favorisée par le jeune âge (adolescent-adulte), et provoquée par un stress important, par l'absorption de substances addictives ou par un épisode

thymique (surtout de tonalité maniaque ou mixte), favorise l'éclosion d'hallucinations, de délire, voire la manifestation de la désorganisation. À l'inverse, la prise d'un neuroleptique (ou d'antipsychotiques), médicaments qui bloquent les effets de la dopamine, va entraîner une diminution de ces symptômes positifs. Donc l'hypothèse n'est pas infirmée mais complétée : ces symptômes auraient bien pour origine un trouble de l'intégration fonctionnelle, mais leur intensité, voire leur simple présence, serait également dépendante d'un second facteur : l'activité dopaminergique.

Un cerveau qui présente une disconnectivité par hétérochronie serait un peu comme un système électrique conçu pour du 110 V plutôt que du 220. Un tel circuit fonctionnera sans problème tant que la tension ne dépasse pas trop longtemps un seuil critique. Au delà, éventuellement après une période de tolérance, le circuit dysfonctionnera. Par analogie pour le cerveau, tant que la quantité d'informations reste en deçà d'un certain seuil, le système ronronne, au-delà, les problèmes émergent. Il est probable que nous ayons tous un seuil de dysfonctionnement. Chez certains patients, celui-ci est très faible, résultant en une forme de schizophrénie désorganisée (équivalent de l'hébéphrénie). Chez d'autres ce seuil est adéquat, mais la sollicitation est anormalement forte comme dans le cas de certains états maniaques avec composante psychotique. Les schizophrénies paranoïdes et les troubles schizo-affectifs seraient des formes intermédiaires. Ainsi les symptômes positifs deviendraient manifestes parce que la charge et/ou la vitesse de traitement sont augmentés par la dopamine.

## **RELATIONS ENTRE DOPAMINE ET CONNECTIVITE**

On peut s'interroger sur la grande fréquence d'une telle dérégulation dopaminergique dans la schizophrénie. Nous envisagerons la possibilité d'une indépendance et à l'inverse d'un lien causal entre les facteurs "disconnectivité par hétérochronie" et "dysrégulation dopaminergique".



***Modèle d'indépendance***

Cela pourrait être lié à la conjonction de ces deux facteurs chez un même individu. Imaginons qu'il existe un facteur "risque de dyssynchronie", dont l'expression de façon isolée correspondrait à une personnalité schizotypique. Imaginons par ailleurs qu'il existe un second facteur, indépendant, qui favoriserait un hypermétabolisme dopaminergique. Une telle anomalie pourrait être essentielle ou secondaire à certaines conditions comme par exemple la sensibilité au stress. Isolément, ce second facteur s'exprimerait sous la forme d'une personnalité à la recherche de sensations, un tempérament hyperthymique, voire un trouble bipolaire. Mais la conjonction de ces deux facteurs, chez un même individu, pourrait aboutir à l'expression d'un trouble schizophrénique. Il est à noter que pour le facteur dopamine, le terrain n'est pas seul en cause, il faut tenir compte également de l'environnement. Ainsi par exemple, une souche de rats dont le métabolisme dopaminergique est constitutionnellement bas, verra celui-ci augmenter si l'animal est soumis à un stress durant une période bien limitée de son développement (période qui correspondrait à l'adolescence). Si on avait l'audace d'extrapoler ce phénomène à la race humaine, on pourrait imaginer qu'un individu sans risque constitutionnel a priori (p.e. terrain génétique), puisse néanmoins développer des symptômes en relation avec un hyperfonctionnement dopaminergique s'il vivait un stress d'intensité suffisante à une période critique de son développement. Parmi les facteurs de stress, il ne faut pas oublier l'épisode psychotique lui-même. La distorsion du vécu va générer une angoisse qui va accroître et alimenter la psychose. C'est ce qui expliquerait la très grande fréquence des symptômes anxieux lors des phases d'exacerbation, et la réponse des troubles à la psychoéducation voir aux techniques cognitivo-comportementales. Mais le stress n'est peut-être pas le seul facteur, et il n'est pas impossible que la prise de substances addictives en quantités suffisantes et à un moment déterminé puisse avoir le même effet de dérégulation du système. Il en serait de même d'une lésion précoce des systèmes de régulation.

Bref ce premier modèle imagine que les facteurs dyssynchronie et dopamine aient des déterminants indépendants. Cela serait compatible avec l'observation d'une prévalence

d'une personnalité schizotypique environ 6 fois plus importante que celle du trouble schizophrénique. Chez 6 individus sur 7, le second facteur, la dopamine, serait manquant. L'association quasi constante des deux facteurs chez un même patient serait donc liée au fait que c'est l'interaction entre ces deux facteurs qui conduirait à la maladie. Mais les causes de ces facteurs seraient indépendantes.

### ***Modèle d'une dérégulation dopaminergique comme cause de la dyssynchronie***

Il existe pourtant des alternatives à ce modèle d'indépendance inter factorielles. Par exemple, on pourrait suggérer que la dopamine elle-même provoque une disconnectivité par hétérochronie responsable d'une dyssynchronie. Ainsi des modifications de la substance blanche, très analogues à celles qui sont observées dans la schizophrénie, ont été rapportées dans l'addiction à la cocaïne dont on connaît les effets sur la dérégulation dopaminergique. Dans l'idée de tester cette hypothèse, nous avons entamé l'examen de la substance blanche chez quelques rats présentant une hyperdopaminergie chronique par injection de cocaïne (en collaboration avec Jean Zwiller et Nelly Boehm).

Le postulat semble difficile à concilier avec la faible sensibilité des symptômes négatifs à la dopamine, ainsi qu'avec la persistance des anomalies de connectivité sous neuroleptiques. On pourrait néanmoins imaginer que ces symptômes négatifs résultent du remodelage des circuits synaptiques par l'effet de la dyssynchronie durant l'épisode psychotique. On constate en effet fréquemment qu'un épisode psychotique, intégré dans une schizophrénie ou un trouble bipolaire, soit suivi d'une dégradation des capacités sociales et cognitives des patients durant une phase de stabilisation s'étendant de 6 à 24 mois (e.g. schizophrénie résiduelle). Les symptômes sont fonction de la durée de la phase de psychose (traitée ou non), ce qui justifie une prise en charge précoce.

Mais la plasticité semble heureusement pouvoir jouer dans l'autre sens, puisque des récupérations sont possibles, justifiant la notion de rémission récemment introduite. Une telle rémission pourrait être hâtée par une rééducation spécifique (e.g. "remédiation cognitive"), et s'accompagner d'un accroissement du volume cortical par augmentation des connexions.

***Modèle d'une disconnectivité par hétérochronie comme cause de la dérégulation dopaminergique***

Un second modèle de dépendance pourrait être suggéré : la dyssynchronie ou sa cause, i.e. la disconnectivité par hétérochronie, pourraient être à l'origine de la dérégulation dopaminergique. On concevrait alors la dérégulation dopaminergique comme l'expression d'une disconnectivité fonctionnelle entre le striatum et/ou l'aire tegmentale ventrale d'une part et leurs aires de régulation (cortex orbito-frontal entre autres) d'autre part. Ou encore entre le cortex préfrontal et le striatum, où les synapses corticales modulent les effets de la dopamine.

Les deux modèles de dépendance entre dopamine et connectivité ont l'élégance d'expliquer pourquoi disconnectivité anatomique et dérégulation dopaminergiques vont aussi fréquemment de pair. Mais il existe une difficulté à privilégier une hypothèse par rapport à une autre. Ainsi dans les toxicomanies, l'atteinte de la substance blanche (diminution de volume et désorganisation telle que mise en évidence par le DTI) semble être secondaire à l'augmentation du métabolisme de la dopamine. Inversement dans les maladies neurologiques atteignant la substance blanche, l'augmentation de la fréquence d'une dérégulation dopaminergique semble secondaire à la disconnectivité anatomique. Il est donc possible de spéculer sur l'instauration d'un cercle vicieux entre ces deux éléments de la physiopathologie des psychoses. En dernier lieu, il faudrait évoquer la possibilité d'une cause commune aux deux anomalies. Un tel facteur occulte pourrait être par exemple une anomalie de l'excitabilité membranaire à l'origine de l'instabilité des neurones dopaminergiques comme de la dyssynchronie du système.

**LA VARIABILITE DES SYMPTOMES ENTRE LES INDIVIDUS**

Un principe unique, certes, mais pourtant une grande variété de symptômes entre les individus. Ainsi en période d'exacerbation, tel individu présentera plutôt des hallucinations

acoustico-verbales, tel autre, plutôt un syndrome d'influence. Cette différence tiendrait à la localisation dominante de la disconnectivité anatomique. En effet, celle-ci n'a pas forcément de répartition homogène. Ainsi en cas de fragilisation majoritaire des régions impliquées dans la boucle articulatoire, la manifestation sera une hallucination acoustico-verbale. Inversement, une atteinte prédominant dans la boucle fronto-pariétale impliquée dans les praxies, se manifesterait par un syndrome d'influence. Cette hypothèse laisse cependant dans l'ombre les raisons pour lesquelles certaines connexions semblent particulièrement robustes. Ce serait le cas des connexions entre cortex frontal et occipito-temporal, puisque les hallucinations visuelles sont rares dans la schizophrénie (moins de 15 % des patients contre plus de 70 % pour les hallucinations acoustico-verbales) (Andreasen 1987). D'autre part, on s'attendrait à un déficit résiduel objectivable entre les épisodes d'exacerbation. Par exemple, un déficit de la boucle articulatoire plus prononcé chez les patients présentant une susceptibilité à halluciner. Nous n'avons pas connaissance d'étude concernant cette question, qui rappelons-le, ne doit pas rechercher un lien direct avec les symptômes actuels, mais avec une susceptibilité à présenter des hallucinations lors des épisodes de décompensation.

## **CES DECOUVERTES PEUVENT-ELLES SERVIR A BATIR UN TEST ?**

### ***Quel indice pour un test pronostic ?***

Décrire une anomalie sur le plan fondamental est un pas intéressant pour la compréhension de la maladie. Pourrions-nous envisager d'aller plus loin, et proposer sur la base de ces travaux, un test qui puisse avoir une pertinence dans la prise en charge de ces patients par la mesure d'un risque de psychose lié à la dyssynchronie ?

Nous avons observé ces anomalies d'intégration chez des patients stabilisés et globalement peu symptomatiques (majoritairement en phase résiduelle). Pour l'instant leur caractérisation a nécessité l'emploi de dispositifs onéreux. Mais admettons qu'un indice pertinent puisse être extrait d'un simple EEG. Il ne s'agirait sans doute pas de l'intégration entre noyau et reste, trop sensible à la corrélation spatiale des données, ce qui est le problème de l'EEG.

En revanche, le rapport entre connectivité fonctionnelle antéro-postérieure et connectivité gauche-droite pourrait être intéressant. Des anomalies de cohérence ont déjà été décrites en EEG dans l'une et l'autre orientation. On peut envisager que le rapport des deux puisse en accroître la sensibilité.

Un tel indice serait-il exploitable chez tous les patients ? L'excès de connectivité bi-frontale est le facteur le plus discriminant en électrophysiologie. Les différences sont plus marquées dans ce sens que dans l'axe antéro-postérieur. Or nous avons proposé que l'excès de connectivité gauche-droite serait secondaire à l'effort du patient pour minimiser les râtés de son contrôle frontal sur les régions postérieures. Un tel effort est attendu de la part des sujets que nous avons testés, en effet la plupart étaient soucieux de leurs performances et s'assuraient auprès de nous qu'elles étaient satisfaisantes. Ainsi il y a des raisons de penser que l'excès de connectivité bi-frontale risque d'être dépendant de la façon dont le patient réagit à ses symptômes. S'il réagit en tentant de récupérer le contrôle de son activité mentale par une supervision consciente permanente, ce que les phénoménologues appellent l'hyperréflexivité (Parnas 2003), on devrait s'attendre à ce qu'il y ait un renforcement de connectivité fonctionnelle entre les deux lobes frontaux. Or l'hyperréflexivité est inconstante en fonction des sujets et de l'instant donné, ce qui laisse penser qu'il en serait de même pour l'anomalie physiologique.

En revanche, un indice qui mériterait d'être mieux exploité en EEG, serait le décalage de phase entre les deux hémisphères. Une telle mesure s'avérerait délicate en EEG sur des distances intra-hémisphériques, mais possible en interhémisphérique. Or nous avons montré que si la connectivité fonctionnelle était renforcée entre les deux hémisphères, la dyssynchronie ne disparaissait pas pour autant. Si comme nous l'avons envisagé plus haut, la dyssynchronie était bien l'anomalie primaire, dont découle tout le reste, la dyssynchronie interhémisphérique serait un indice de tout premier choix.

***Un test pour quoi faire ?***

Un tel test pourrait-il être utile au pronostic clinique ? Imaginons le cas d'un patient ayant fait un premier épisode psychotique et pour lequel on se demande quel va être son pronostic. On peut faire l'hypothèse que la probabilité d'évoluer vers une forme chronique ou des récurrences fréquentes soit liée à l'importance de la dyssynchronie.

Ainsi, on pourrait envisager la possibilité qu'un tel indice puisse être proportionnel à la susceptibilité de développer un épisode psychotique, quelle que soit l'entité diagnostic de l'épisode actuel. Bien entendu, dans le cas d'une schizophrénie, on s'attendrait à ce qu'un indice comme la dyssynchronie soit sévèrement perturbé, et donc que toute élévation même physiologique de la dopamine fasse basculer l'individu vers une recrudescence des symptômes positifs. À l'inverse, en cas de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques (surtout si congruentes à l'humeur), la dyssynchronie devrait être limitée, l'épisode psychotique étant surtout lié à un accroissement considérable du métabolisme dopaminergique. Entre les deux, tous les intermédiaires schizo-affectifs s'observeraient.

Au-delà de la question du pronostic évolutif (probabilité de récurrence ou de chronicisation), se pose aussi la question du pronostic fonctionnel. Nous avons envisagé la possibilité que la dyssynchronie soit responsable d'une partie de la perte synaptique, et que celle-ci puisse expliquer le développement secondaire d'un déficit de performance. Là encore, une perturbation sévère de cet indice à la phase initiale de la maladie (phase prodromique ou prépsychotique – inciterait à mettre en œuvre de façon précoce une prise en charge visant au maintien et/ou au développement des fonctions minimales permettant à l'individu de maintenir une activité sociale et un emploi. Une telle intervention avant même l'éclosion du premier épisode psychotique aurait toute chance de présenter le maximum d'efficacité .

**UN ARTEFACT LIÉ AU TRAITEMENT ?**

Nous avons discuté pour chaque expérience le problème lié au traitement. Dans aucun des cas, il nous a été possible de lever l'hypothèque de ce facteur confondant de façon définitive. Seule la population de l'étude IRMf était suffisamment nombreuse pour qu'une tentative de

corrélation puisse être faite avec la dose équivalente-chlorpromazine. Le résultat fut négatif, ce qui ne prouve rien. La notion d'équivalent chlorpromazine est déjà discutable pour les neuroleptiques classiques, le problème est encore plus épineux pour les atypiques. Elle ne correspond au mieux qu'à une puissance d'effet thérapeutique semblable. Et même si nous admettons, qu'il y ait bien équivalence, il est parfaitement possible que l'effet de la thérapeutique sur la connectivité soit indépendant de son effet curateur, mais plutôt lié à un effet connexe. Enfin nous avons testé un modèle linéaire, or rien n'indique que cet effet le soit. Au contraire même, les catécholamines sont connues pour avoir des effets bimodaux, avec des altérations du fonctionnement cérébral aussi bien lorsque leur métabolisme est trop faible que trop élevé.

Malgré tout, il existe un argument en faveur de l'implication de l'intégration dans la physiopathologie de la schizophrénie : la modification de la connectivité fonctionnelle liée à la présence d'hallucinations. Dans ce cas, l'implication du médicament ne peut être retenue, celui-ci pouvant être considéré comme stable durant la réalisation de l'examen (20 min).

Or si les neuroleptiques n'expliquent pas les anomalies physiologiques, ils semblent insuffisants à les faire disparaître. Mieux, la connectivité fonctionnelle peut varier alors que les neuroleptiques sont à dose constante. Enfin, si les anomalies de connectivité semblent en partie constitutives, elles présentent aussi des variations fonctionnelles. Cela nous autoriserait à penser qu'une nouvelle classe thérapeutique, très différente des neuroleptiques, pourrait avoir une action directe. Il va sans dire que les stratégies de sélection actuelles ne sont pas propres à sélectionner de tels produits.

## **LISTE DES QUESTIONS PRIORITAIRES**

Cette discussion a soulevé un certain nombre d'hypothèses et d'interrogations. Toutes ne présentent pas le même caractère prioritaire, en considérant que toute priorité doit prendre en compte les possibilités de mise en évidence dont nous disposons.

**Reproductibilité**

Sans doute avant de poursuivre serait-il sage de reproduire ces résultats. C'est ce que nous nous sommes attaché à faire dans une nouvelle expérience en cours d'analyse et qui comprend une nouvelle population de 17 patients et de 17 témoins appariés. Les sujets ont effectué la même tâche en IRMf et en MEG, ce qui va nous permettre de nous assurer en outre, qu'il y a bien une corrélation entre dyssynchronie et réduction de la connectivité fonctionnelle comme nous l'avons supposé. Les corrélations avec la symptomatologie pourront être mieux détaillées, puisque les signes neurologiques mineurs, les signes dysmorphiques, l'anhédonie, et les symptômes de base ont été étudiés en plus des évaluations classiques. De même, les informations sur la durée de psychose non traitée, la durée de la maladie, l'intensité des symptômes thymiques sous-tendant les épisodes ainsi que d'autres variables évolutives ont été enregistrées pour permettre de rechercher une corrélation.

Dans un autre protocole, axé sur la compréhension de la physiopathologie des hallucinations, nous aimerions confirmer le lien entre connectivité fonctionnelle et symptôme, lien qui n'a été mis en évidence que chez un seul patient jusqu'à présent. Ce protocole comprenant des enregistrements MEG, il sera possible de vérifier l'hypothèse que nous avons émise, à savoir est-ce que la dyssynchronie sous-tend bien les anomalies de connectivité fonctionnelle lors des hallucinations ?

***Lien entre connectivité fonctionnelle et anatomique***

D'autre part, nous avons considéré que les anomalies anatomiques de connectivité étaient en partie responsables des troubles de l'intégration fonctionnelle. Il n'y a pourtant à ce jour aucune démonstration que cela soit bien le cas. Les deux anomalies ont chaque fois été décrites isolément. Ainsi un projet de recherche conjoint avec Orsay (Dr Jean-Luc Martinot) qui a débuté en septembre 2006 a pour objectif de mettre en évidence une corrélation entre connectivité fonctionnelle et connectivité anatomique. Pour évaluer cette dernière, nous avons choisi l'imagerie du tenseur de diffusion et du transfert de magnétisation, dont la



corrélation avec la connectivité fonctionnelle en IRMf sera évaluée par l'étude d'une trentaine de patients et d'autant de témoins.

### ***Physiopathologie de la dyssynchronie***

Enfin, nous avons émis l'hypothèse que la dyssynchronie comme les autres constituants de l'intégration fonctionnelle avait deux déterminants : le premier anatomique que nous venons de discuter, le second dynamique. Si le déterminant anatomique n'est peut-être pas curable, il y a de forte chance que ce soit le cas de la part dynamique. Mais avant de pouvoir traiter, encore faudrait-il comprendre de quoi il s'agit. Qu'est-ce qui alimente cette part dynamique, et comment compenser ses anomalies ? Ces questions ne sont pas sans lien avec la compréhension des mécanismes du seul traitement connu à l'heure actuelle : les neuroleptiques, ou autrement dit, le rôle de la dopamine.

Nous avons proposé que la dyssynchronie soit au cœur des problèmes d'intégration fonctionnelle. Autrement dit, les patients présentent des anomalies dans la cohérence du fonctionnement d'ensemble en raison de difficultés au niveau de l'activité oscillatoire synchrone. Or ce fonctionnement synchrone repose sur un mode de comportement des neurones dit en "détecteur de coïncidence". Ceux-ci ne déchargent que lorsqu'ils reçoivent un nombre suffisant de stimuli synchrones. Mais cette sensibilité à la synchronisation des entrées, est variable en fonction de la taille de la fenêtre d'intégration temporelle du neurone, c'est-à-dire le temps durant lequel deux stimuli vont sommer leurs effets. Cette fenêtre doit être brève pour que seules les afférences synchrones dépolarisent le neurone jusqu'à l'émission d'un potentiel d'action (Segev 1998; Koch 1999).

Or les résultats d'un test psychophysique sur la détection de la coïncidence en visuel, auditif et bimodal, suggèrent que la fenêtre d'intégration temporelle du neurone pourrait être anormalement élevée chez de nombreux patients . Nous allons donc nous assurer que la fenêtre est bien prolongée chez les patients par une mesure physiologique directe utilisant la stimulation magnétique transcrânienne.

Mais cette part dynamique pourrait aussi être secondaire à un comportement d'ensemble complexe qui ne se réduirait pas à l'anomalie d'une propriété élémentaire du neurone. À notre connaissance, seule la simulation neuronale offre les moyens de comprendre ces comportements d'ensemble complexes. C'est une voie que nous aimerions explorer à l'avenir.

### ***Substance blanche et dopamine***

Enfin, nous nous interrogeons sur les modifications de substance blanche en lien avec une hyperdopaminergie. Une expérience préliminaire sur des rats traités au long court par de la cocaïne permettra d'explorer cette piste. Nous sommes pour ceci en lien avec Jean Zwiller qui a déjà effectué le conditionnement des rats et le prélèvement des tissus dans le cadre de ses propres expériences sur l'addiction à la cocaïne, et avec Nelly Boehm, qui dans notre équipe, a l'expérience de ce type d'investigation. En cas de résultats potentiellement intéressants, nous envisagerons une expérience plus complète.

Nous sommes conscients que ces questions ne résument pas toutes celles qui pourraient être posées. Nous espérons simplement avoir sélectionné les plus pertinentes d'entre elles, celles aussi sur lesquelles une investigation pourra être conduite.

## **Conclusion et perspectives d'avenir**

Ce travail de thèse a renouvelé les idées déjà anciennes de "spaltung" et de "sejонction" qu'elle a contribué à valider. S'il fallait retenir les contributions essentielles de ce travail par rapport à la littérature :

1. Nous avons contrasté le modèle prévalent d'une intégration insuffisante de l'assemblée dynamique par rapport à un modèle où ce serait la différenciation entre l'assemblée et le reste du système qui serait insuffisante. Par deux fois, et avec des techniques différentes, la dernière hypothèse a été validée. Certaines données donnent à penser que cela correspond à l'effraction de bruit en provenance du reste dans l'assemblée, ce qui n'est pas sans évoquer un rôle possible dans certains symptômes comme les hallucinations.
2. Par rapport à la connectivité fonctionnelle, nous avons observé qu'elle n'était pas simplement diminuée non plus, mais réorganisée. En IRMf, la connectivité fonctionnelle est réduite dans l'axe antéro-postérieure, mais aussi renforcée dans l'axe interhémisphérique. En MEG, le résultat est proche, sauf que la connectivité antéro-postérieure, diffère plutôt qualitativement que quantitativement. Les patients présentent un délai globalement proportionnel à la distance fronto-pariétale alors que l'activité est synchrone chez les témoins. C'est là un point d'importance, car il y a tout lieu de penser qu'il pourrait s'agir de la cause des anomalies de l'intégration.
3. Enfin nous avons pu observer que des anomalies de connectivité fonctionnelle pourraient être directement impliquées non seulement dans les déficits cognitifs, mais aussi dans l'expression de certains symptômes comme les hallucinations. Ainsi, le déficit de connectivité antéro-postérieur s'accroît considérablement entre les régions frontale et temporale lors de la survenue des hallucinations. Cela illustre le lien direct qu'il y a entre connectivité fonctionnelle et certains symptômes psychotiques. D'une certaine façon, l'hallucination pourrait correspondre à une forme extrême de bruit en provenance du reste et venant parasiter l'assemblée dynamique.

Comme cela est fréquemment le cas en sciences, les avancées posent plus de questions qu'elles n'apportent de réponses. La première qui se pose est la reproductibilité de ces résultats, obtenus pour l'instant sur de petites populations. L'autre serait de savoir dans

quelle mesure ceux-ci sont spécifiques. N'observe-t-on ce type d'anomalies que dans la schizophrénie ou dans tout le spectre de la maladie en fonction de leur importance ?

De nombreuses autres questions nécessiteront d'explorer de nouvelles voies.

Ainsi le parallèle qui a été fait tout au long de cette thèse entre disconnectivité anatomique et trouble de la connectivité fonctionnelle ne repose jusqu'à présent sur aucun fait. De plus le sens de l'effet n'est pas aussi simple que nous l'avons envisagé : existe-t-il une anomalie fonctionnelle parce qu'il y a une anomalie anatomique ? Ou bien l'anomalie fonctionnelle, par les troubles du renforcement synaptique qui en résulte, entraîne-t-elle une déconnexion anatomique ?

De plus, la démonstration de fluctuations de la connectivité en fonction de la présence ou non d'une hallucination, montre que le lien anatomo-fonctionnel n'est pas aussi direct. Il semble y avoir d'autres facteurs, plus dynamiques, intervenant dans l'intégration fonctionnelle à côté de facteurs anatomiques plus statiques. Un des facteurs qui mérite d'être étudié est celui des fluctuations de la dopamine. En effet des symptômes comme les hallucinations sont très dopamino-sensibles. Si nous faisons l'hypothèse que les hallucinations découlent d'un trouble de la connectivité fonctionnelle, on s'attendrait à ce que la dopamine module cette connectivité. La démonstration d'un tel effet permettrait de faire le lien entre deux hypothèses majeures dans la physiopathologie de la schizophrénie et, peut-être, de comprendre les mécanismes par lesquels fonctionnent les neuroleptiques.

Mais la complexité des mécanismes neuronaux n'a été qu'effleurée. Les facteurs pouvant perturber le fragile équilibre de l'intégration sont sans doute nombreux, offrant ainsi autant d'étiologies possibles à ce trouble multifactoriel qu'est la schizophrénie. À l'avenir il sera difficile de nous passer de la modélisation neuro-informatique de l'intégration fonctionnelle pour anticiper et comprendre les effets de chaque facteur.

Ainsi, cette thèse aura permis de valider le concept d'un trouble de l'intégration fonctionnelle dans la schizophrénie. Mais ce travail ne fait qu'initier toute une série d'études qui permettront de mieux comprendre les liens entre la biologie et les symptômes. C'est cette voie que nous nous proposons désormais d'explorer pour mieux prendre en compte une

symptomatologie trop longtemps ignorée faute de disposer de moyens d'investigation efficaces.

# Bibliographie

1. Abeles M. (1982a): *Local cortical circuits: An electrophysiological study*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
2. Abeles M. (1982b): Role of the cortical neuron: integrator or coincidence detector? *Isr.J.Med Sci* 18: 83-92.
3. Abeles M., Gerstein G.L. (1988): Detecting spatiotemporal firing patterns among simultaneously recorded single neurons. *J Neurophysiol.* 60: 909-924.
4. Adler C.M., Adams J., DelBello M.P., Holland S.K., Schmithorst V., Levine A., Jarvis K., Strakowski S.M. (2006): Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry.* 163: 322-324.
5. Akbarian S., Bunney W.E., Jr., Potkin S.G., Wigal S.B., Hagman J.O., Sandman C.A., Jones E.G. (1993a): Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch.Gen.Psychiatry* 50: 169-177.
6. Akbarian S., Vinuela A., Kim J.J., Potkin S.G., Bunney W.E., Jr., Jones E.G. (1993b): Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch.Gen.Psychiatry* 50: 178-187.
7. Alexander R.C., Patkar A.A., Lapointe J.S., Flynn S.W., Honer W.G. (1997): Schizencephaly associated with psychosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 63: 373-375.
8. American Psychiatric Association (2000): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: text revision*, 4th-Text revision ed. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing.
9. Andreasen N.C. (1987): The diagnosis of schizophrenia. *Schizophr.Bull.* 13: 9-22.
10. Andreasen N.C. (1999): A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch.Gen.Psychiatry* 56: 781-787.
11. Andreasen N.C., Arndt S., Swayze V., Cizadlo T., Flaum M., O'Leary D., Ehrhardt J.C., Yuh W.T. (1994): Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 266: 294-298.
12. Andreasen N.C., O'Leary D.S., Cizadlo T., Arndt S., Rezai K., Ponto L.L., Watkins G.L., Hichwa R.D. (1996): Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 93: 9985-9990.
13. Andreasen N.C., O'Leary D.S., Flaum M., Nopoulos P., Watkins G.L., Boles P.L., Hichwa R.D. (1997): Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 349: 1730-1734.

14. Andreasen N.C., Paradiso S., O'Leary D.S. (1998): "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr.Bull.* 24: 203-218.
15. Antosik-Biernacka A., Peuskens H., De Hert M., Peuskens J., Sunaert S., Van Hecke P., Goraj B. (2006): Magnetization transfer imaging in chronic schizophrenia. *Med Sci Monit.* 12: MT17-MT21.
16. Arndt S., Andreasen N.C., Flaum M., Miller D., Nopoulos P. (1995): A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch Gen.Psychiatry.* 52: 352-360.
17. Arnold S.E., Hyman B.T., Van Hoesen G.W., Damasio A.R. (1991): Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen.Psychiatry.* 48: 625-632.
18. Ashburner J., Friston K.J. (2000): Voxel-based morphometry--the methods . *Neuroimage.* 11: 805-821.
19. Axelson D.A., Doraiswamy P.M., McDonald W.M., Boyko O.B., Tupler L.A., Patterson L.J., Nemeroff C.B., Ellinwood E.H., Jr., Krishnan K.R. (1993): Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res.* 47: 163-173.
20. Aylward E.H., Li Q., Honeycutt N.A., Warren A.C., Pulsifer M.B., Barta P.E., Chan M.D., Smith P.D., Jerram M., Pearlson G.D. (1999): MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia. *Am J Psychiatry.* 156: 564-568.
21. Bagary M.S., Symms M.R., Barker G.J., Mutsatsa S.H., Joyce E.M., Ron M.A. (2003): Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch Gen.Psychiatry.* 60: 779-788.
22. Baillet S., Mosher J.C., Leahy R.M. (2001): Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Proc Mag* 18: 14-30.
23. Bakshi R., Shaikh Z.A., Miletich R.S., Czarnecki D., Dmochowski J., Henschel K., Janardhan V., Dubey N., Kinkel P.R. (2000): Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult.Scler.* 6: 181-185.
24. Barkataki I., Kumari V., Das M., Taylor P., Sharma T. (2006): Volumetric structural brain abnormalities in men with schizophrenia or antisocial personality disorder. *Behav Brain Res.* 169: 239-247.
25. Barta P.E., Pearlson G.D., Powers R.E., Richards S.S., Tune L.E. (1990): Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147: 1457-1462.
26. Bayle A.L. (1822): Recherches sur l'arachnitis chronique. In Postel J., editor. *La psychiatrie (1994)*. Paris: Larousse, pp 163-172.
27. Benes F.M. (2000): Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 251-269.
28. Benes F.M., Berretta S. (2001): GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 25: 1-27.

29. Beresford T.P., Arciniegas D.B., Alfors J., Clapp L., Martin B., Du Y., Liu D., Shen D., Davatzikos C. (2006): Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcohol Clin Exp.Res.* 30: 1866-1870.
30. Berkovic S.F., Andermann F., Olivier A., Ethier R., Melanson D., Robitaille Y., Kuzniecky R., Peters T., Feindel W. (1991): Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 29: 175-182.
31. Bernander O., Douglas R.J., Martin K.A., Koch C. (1991): Synaptic background activity influences spatiotemporal integration in single pyramidal cells. *Proc Natl.Acad Sci U.S.A* 88: 11569-11573.
32. Betts T.A., Smith W.T., Kelly R.E. (1968b): Adult metachromatic leukodystrophy (sulphatide lipidosis) simulating acute schizophrenia. Report of a case. *Neurology* 18: 1140-1142.
33. Betts T.A., Smith W.T., Kelly R.E. (1968a): Adult metachromatic leukodystrophy (sulphatide lipidosis) simulating acute schizophrenia. Report of a case. *Neurology* 18: 1140-1142.
34. Bi G.Q., Wang H.X. (2002): Temporal asymmetry in spike timing-dependent synaptic plasticity. *Physiol Behav.* 77: 551-555.
35. Bick P.A., Kinsbourne M. (1987): Auditory hallucinations and subvocal speech in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 144: 222-225.
36. Birchwood, M. and McGorry, P. (2006): Abstracts of the 5th international conference on early psychosis, Birmingham, UK, 4-6 october 2006. <[11] Journal Name> 86.
37. Bleuler E. (1911): *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien* . Leipzig: F. Deuticke.
38. Bleuler E. (1926): La schizophrénie, rapport de psychiatrie au congrès des medecins aliénistes et neurologiste de France XXXème session, Genève-Lausane. In Postel J., editor. *La psychiatrie (1994)*. Paris: Larousse, pp 347-358.
39. Bleuler E. (1950): *Dementia praecox, or the group of schizophrenias* . New York: International Universities Press.
41. Bleuler E. (1993): *La démence précoce ou le groupe des schizophrénies* . Paris: EPEL/GREC.
42. Braffman B.H., Bilaniuk L.T., Naidich T.P., Altman N.R., Post M.J., Quencer R.M., Zimmerman R.A., Brody B.A. (1992): MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. *Radiology* 183: 227-238.
43. Brass M., Derrfuss J., Forstmann B., von Cramon D.Y. (2005): The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends Cogn Sci.* 9: 314-316.
44. Breiter H.C., Rauch S.L. (1996): Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala. *Neuroimage.* 4 : S127-S138.
45. Bressler S.L., Coppola R., Nakamura R. (1993): Episodic multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance. *Nature* 366: 153-156.



46. Bressler S.L., Freeman W.J. (1980): Frequency analysis of olfactory system EEG in cat, rabbit, and rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 50: 19-24.
47. Broad C.D. (1925): *The mind and its place in nature*, 1st ed. London: Routledge & Kegan Paul.
48. Brooks D.J. (1998): Functional imaging of movement disorders. In Jankovic J., Tolosa E., editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, pp 991-1016.
49. Bruton C.J., Crow T.J., Frith C.D., Johnstone E.C., Owens D.G., Roberts G.W. (1990): Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol.Med.* 20: 285-304.
50. Buchel C., Friston K.J. (1997): Characterising functional integration. In Frackowiak R., Friston K.J., Frith C.D., Dolan R.J., Mazziotta J.C., editors. *Human brain function*. San Diego: Academic Press, pp 127-140.
51. Bueller J.A., Aftab M., Sen S., Gomez-Hassan D., Burmeister M., Zubieta J.K. (2006): BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry.* 59: 812-815.
52. Bullmore E.T., Frangou S., Murray R.M. (1997): The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophr.Res.* 28: 143-156.
53. Cabeza R., Nyberg L. (2000): Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12: 1-47.
54. Chanraud S., Martelli C., Delain F., Kostogianni N., Douaud G., Aubin H.J., Reynaud M., Martinot J.L. (2006): Brain Morphometry and Cognitive Performance in Detoxified Alcohol-Dependents with Preserved Psychosocial Functioning. *Neuropsychopharmacology.* .
55. Chaslin P. (1912): Eléments de sémiologie et clinique mentales : Chap. 13, Groupe provisoire des folies discordantes. In Cutting J., Shepherd M., editors. *The clinical roots of the schizophrenia concept (1987)*. Cambridge: Cambridge University Press, pp 13-24.
56. Chawla D., Rees G., Friston K.J. (1999): The physiological basis of attentional modulation in extrastriate visual areas. *Nat.Neurosci.* 2: 671-676.
57. Chetelat G., Desgranges B., Eustache F. (2006): [Brain profile of hypometabolism in early Alzheimer's disease: relationships with cognitive deficits and atrophy]. *Rev Neurol (Paris).* 162: 945-951.
58. Clark C.M., Kessler R., Buchsbaum M.S., Margolin R.A., Holcomb H.H. (1984): Correlational methods for determining regional coupling of cerebral glucose metabolism: a pilot study. *Biol Psychiatry* 19: 663-678.
59. Cloninger C.R. (2000): Biology of personality dimensions. *Curr Opin Psychiatry* 13: 611-616.
60. Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. (1993): A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen.Psychiatry.* 50: 975-990.
61. Collacott R.A. (1987): Tuberos sclerosis and psychosis. *Br.J.Psychiatry* 151: 860-861.

62. Connan F., Murphy F., Connor S.E., Rich P., Murphy T., Bara-Carill N., Landau S., Krljes S., Ng V., Williams S., Morris R.G., Campbell I.C., Treasure J. (2006): Hippocampal volume and cognitive function in anorexia nervosa . *Psychiatry Res.* 146: 117-125.
63. Content A., Mousty P., Radeau M. (1990): Brulex: une base de données lexicales informatisée pour le français écrit et parlé. *L'Année Psychologique* 90: 551-566.
64. Cosoff S.J., Hafner R.J. (1998): The prevalence of comorbid anxiety in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder. *Aust.N.Z.J Psychiatry.* 32: 67-72.
65. Crick F., Koch C. (1990): Towards a neurobiological theory of consciousness. *Semin Neurosc* 2: 263-275.
66. Crow T.J. (1995): Brain changes and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology* 28: 18-21.
67. Crow T.J., Ball J., Bloom S.R., Brown R., Bruton C.J., Colter N., Frith C.D., Johnstone E.C., Owens D.G., Roberts G.W. (1989): Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen.Psychiatry* 46: 1145-1150.
68. Dalton C.M., Brex P.A., Jenkins R., Fox N.C., Miszkiew K.A., Crum W.R., O'Riordan J.I., Plant G.T., Thompson A.J., Miller D.H. (2002): Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 73: 141-147.
69. Dalton C.M., Miszkiew K.A., O'Connor P.W., Plant G.T., Rice G.P., Miller D.H. (2006): Ventricular enlargement in MS: one-year change at various stages of disease. *Neurology.* 66 : 693-698.
70. Daskalakis Z.J., Christensen B.K., Chen R., Fitzgerald P.B., Zipursky R.B., Kapur S. (2002): Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch.Gen.Psychiatry* 59: 347-354.
71. David A.S. (1993): Callosal transfer in schizophrenia: too much or too little? *J.Abnorm.Psychol* 102: 573-579.
72. de Condillac E.B. (1754): *Traité des sensations* . Paris: Fayard.
73. DeLisi L.E., Dauphinais I.D., Gershon E.S. (1988): Perinatal complications and reduced size of brain limbic structures in familial schizophrenia. *Schizophr.Bull.* 14: 185-191.
74. DeLisi L.E., Sakuma M., Maurizio A.M., Relja M., Hoff A.L. (2004): Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 130: 57-70.
75. DeLisi L.E., Szulc K.U., Bertisch H.C., Majcher M., Brown K. (2006): Understanding structural brain changes in schizophrenia. *Dialogues.Clin Neurosci.* 8: 71-78.
76. Denckla M.B., Hofman K., Mazzocco M.M., Melhem E. , Reiss A.L., Bryan R.N., Harris E.L., Lee J., Cox C.S., Schuerholz L.J. (1996): Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *Am.J.Med.Genet.* 67: 98-102.
77. Descartes R. *Meditationes de prima philosophia*. Manley D.B. et Taylor C. (eds). <http://www.wright.edu/cola/descartes/> . 1641. 11-3-2006.

78. Diamond M.C., Ingham C.A., Johnson R.E., Bennett E.L., Rosenzweig M.R. (1976): Effects of environment on morphology of rat cerebral cortex and hippocampus. *J.Neurobiol.* 7: 75-85.
79. Diamond M.C., Lindner B., Johnson R., Bennett E.L., Rosenzweig M.R. (1975): Differences in occipital cortical synapses from environmentally enriched, impoverished, and standard colony rats. *J.Neurosci.Res.* 1: 109-119.
80. Dierks T., Linden D.E., Jandl M., Formisano E., Goebel R., Lanfermann H., Singer W. (1999): Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22: 615-621.
81. Diesmann M., Gewaltig M.O., Aertsen A. (1999): Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks. *Nature.* 402: 529-533.
82. Dolan R.J., Bench C.J., Liddle P.F., Friston K.J., Frith C.D., Grasby P.M., Frackowiak R.S. (1993): Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 1290-1294.
83. Donaldson D.I., Petersen S.E., Ollinger J.M., Buckner R.L. (2001): Dissociating state and item components of recognition memory using fMRI. *Neuroimage* 13: 129-142.
84. Dye S.M., Spence S.A., Bench C.J., Hirsch S.R., Stefan M.D., Sharma T., Grasby P.M. (1999): No evidence for left superior temporal dysfunction in asymptomatic schizophrenia and bipolar disorder. PET study of verbal fluency. *Br.J.Psychiatry* 175: 367-374.
85. Eckhorn R., Bauer R., Jordan W., Brosch M., Kruse W., Munk M., Reitboeck H.J. (1988): Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biol Cybern.* 60 : 121-130.
86. Edelman G.M., Tononi G. (2000): *A universe of consciousness. How matter becomes imagination* : Basic Books.
87. El Khodor B.F., Boksa P. (1998): Birth insult increases amphetamine-induced behavioral responses in the adult rat. *Neuroscience.* 87: 893-904.
88. Eliez S., Blasey C.M., Schmitt E.J., White C.D., Hu D., Reiss A.L. (2001): Velocardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal and mesial temporal regions related to schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 158: 447-453.
89. Engel A.K., Konig P., Kreiter A.K., Singer W. (1991): Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science* 252: 1177-1179.
90. Ey H. (1955): Schizophrénies. *Encycl Med Chir* A10: 1-15.
91. Fabre-Thorpe M., Richard G., Thorpe S.J. (1998): Rapid categorization of natural images by rhesus monkeys. *Neuroreport* 9: 303-308.
92. Falkai P., Bogerts B. (1993): Cytoarchitectonic and developmental studies in schizophrenia. In Kerwin R., editor. *Neurobiology and Psychiatry.* Cambridge, UK: Cambridge University Press, pp 43-70.
93. Feinberg I. (1982): Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J.Psychiatr.Res.* 17 : 319-334.
94. Feinstein A., du B.G., Ron M.A. (1992): Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Br.J.Psychiatry* 161: 680-685.

95. Filley C.M. (2001): *The behavioral neurology of white matter* . Oxford: Oxford University Press.
96. Filley C.M., Gross K.F. (1992): Psychosis with cerebral white matter disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 5: 119-125.
97. Finger S. (1994): *Origins of neuroscience: A history of explorations into brain function* . New York: Oxford University Press.
98. Fletcher P., McKenna P.J., Friston K.J., Frith C.D., Dolan R.J. (1999): Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage* 9: 337-342.
99. Fletcher P.C., Frith C.D., Grasby P.M., Friston K.J., Dolan R.J. (1996): Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. *J Neurosci* 16: 7055-7062.
100. Foong J., Maier M., Barker G.J., Brocklehurst S., Miller D.H., Ron M.A. (2000a): In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetisation transfer imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 70-74.
101. Foong J., Maier M., Clark C.A., Barker G.J., Miller D.H., Ron M.A. (2000b): Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 68: 242-244.
102. Foong J., Symms M.R., Barker G.J., Maier M., Woermann F.G., Miller D.H., Ron M.A. (2001): Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain* 124: 882-892.
103. Ford J.M. (1999): Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology* 36: 667-682.
104. Ford J.M., Mathalon D.H., Whitfield S., Faustman W.O., Roth W.T. (2002): Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. *Biol.Psychiatry* 51: 485-492.
105. Ford M.R., Goethe J.W., Dekker D.K. (1986): EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects. *Biol.Psychiatry* 21: 1175-1188.
106. Foucher, J. (2001): Thèse d'exercice : "Intégration fonctionnelle cérébrale : concepts et méthodes."
107. Foucher J.R., Detour J., Offerlin-Meyer I., Marrer C., Gounod D., Pham B.-T. : Improving memory performances while resting. *soumis*
108. Foucher, J. R., Gounod, D., Otzenberger, H. (2003a): Monitoring EEG arousal during fMRI: Application to a sustained attention task. *Abstract of HBM 2003 Neuroimage CD-ROM*.
109. Foucher, J. R., Gounod, D., Otzenberger, H. (2003b): Where arousal interacts with attentional networks: A simultaneous fMRI and EEG study. *Abstract of HBM 2003 Neuroimage CD-ROM*.
110. Foucher J.R., Lacambre M., Pham B.-T., Giersch A., Elliott M. : Poorer time resolution in Schizophrenia: Longer windows of simultaneity for visual, auditory and bimodal stimuli. *soumis*
111. Foucher J.R., Luck D. (2006a): Psychosis related to neurological conditions: pro and cons of the dis- / mis-connectivity models of schizophrenia. *Dialogues.Clin Neurosci*. 8: 17-27.

112. Foucher, J. R., Luck, D., Giersch, A., Lacambre, M., Pham, B.-T., Elliott, M. (2006b): Lengthened windows of simultaneous perception in schizophrenia. *Schizophr res.* 81: S121.
113. Foucher J.R., Meyer M.E., Gounot D., Scheiber C. , Namer I.J., Grucker D. (1999): Cartographie cérébrale fonctionnelle préopératoire par IRMf. *Médecine Nucléaire* 23: 259-269.
114. Foucher J.R., Otzenberger H., Gounot D. (2003c): The BOLD response and the gamma oscillations respond differently than evoked potentials: An interleaved EEG-fMRI study. *BMC.Neurosci* 4: 22.
115. Foucher J.R., Otzenberger H., Gounot D. (2004): Where arousal meets attention: a simultaneous fMRI and EEG recording study. *Neuroimage*. 22: 688-697.
116. Foucher J.R., Vidailhet P., Chanraud S., Gounot D., Grucker D., Pins D., Damsa C., Danion J.M. (2005): Functional integration in schizophrenia: too little or too much? Preliminary results on fMRI data. *Neuroimage* 26: 374-388.
117. Foucher, J. R., Vidailhet, P., Hodé, Y., Soufflet, L., Pham, B.-T., Danion, J. M. (2006c): The abnormalities of functional integration in schizophrenia: fMRI and MEG imaging are pointing to the same issues. *Schizophr res.* 81: S145.
118. Freeman W.J. (1981): A physiological hypothesis of perception. *Perspect.Biol Med.* 24: 561-592.
119. Friedrich R.W., Laurent G. (2001): Dynamic optimization of odor representations by slow temporal patterning of mitral cell activity. *Science* 291: 889-894.
120. Fries P., Reynolds J.H., Rorie A.E., Desimone R. (2001): Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291: 1560-1563.
121. Friston K.J. (1997): Characterising distributed functional systems. In Frackowiak R., Friston K.J., Frith C.D., Dolan R.J., Mazziotta J.C., editors. *Human brain function*. San Diego: Academic Press, pp 107-126.
122. Friston K.J., Buechel C., Fink G.R., Morris J., Rolls E., Dolan R.J. (1997): Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 6: 218-229.
123. Friston K.J., Herold S., Fletcher P. (1995a): Abnormal fronto-temporal interactions in schizophrenia. In Watson S.J., editor. *Biology of schizophrenia and affective diseases*. New York: Raven, pp 449-481.
124. Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.B., Frackowiak R.S.J. (1995b): Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp.* 2: 189-210.
125. Frith C.D., Friston K.J., Herold S., Silbersweig D., Fletcher P., Cahill C., Dolan R.J., Frackowiak R.S., Liddle P.F. (1995): Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br.J.Psychiatry* 167: 343-349.
126. Fujii D., Ahmed I. (2002): Characteristics of psychotic disorder due to traumatic brain injury: an analysis of case studies in the literature. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 14: 130-140.
127. Fujimoto T., Nakano T., Takano T., Hokazono Y., Asakura T., Tsuji T. (1992): Study of chronic schizophrenics using <sup>31</sup>P magnetic resonance chemical shift imaging. *Acta Psychiatr.Scand.* 86: 455-462.

128. Fujioka M., Nishio K., Miyamoto S., Hiramatsu K.I., Sakaki T., Okuchi K., Taoka T., Fujioka S. (2000): Hippocampal damage in the human brain after cardiac arrest. *Cerebrovasc.Dis.* 10: 2-7.
129. Gaser C., Schlaug G. (2003): Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci.* 23 : 9240-9245.
130. Gewaltig M.O., Diesmann M., Aertsen A. (2001): Propagation of cortical synfire activity: survival probability in single trials and stability in the mean. *Neural Netw.* 14: 657-673.
131. Giannitrapani D. (1979): Spatial organization of the EEG in normal and schizophrenic subjects. *Electromyogr.Clin.Neurophysiol.* 19: 125-145.
132. Gillberg C., Forsell C. (1984): Childhood psychosis and neurofibromatosis--more than a coincidence? *J.Autism Dev.Disord.* 14: 1-8.
133. Gold J.M., Harvey P.D. (1993): Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr.Clin.North Am.* 16: 295-312.
134. Goodman R. (1989): Neuronal misconnections and psychiatric disorder. Is there a link? *Br.J Psychiatry* 154: 292-299.
135. Gray C.M., Konig P., Engel A.K., Singer W. (1989a): Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338: 334-337.
136. Gray C.M., Singer W. (1989b): Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 1698-1702.
137. Green M.F. (1998): *Schizophrenia from a neurocognitive perspective: probing the impenetrable darkness* . Boston: Allyn and Bacon.
138. Green P., Preston M. (1981): Reinforcement of vocal correlates of auditory hallucinations by auditory feedback: a case study. *Br.J Psychiatry* 139:204-8: 204-208.
139. Griesinger W. (1845): Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten. In Postel J., editor. *La psychiatrie (1994)* . Paris: Larousse, pp 207-215.
140. Griffiths T.D. (2000): Musical hallucinosis in acquired deafness. Phenomenology and brain substrate. *Brain.* 123: 2065-2076.
141. Gross G., Huber G., Klosterkötter J., Linz M. (1992): *BSABS. Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen. Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms* . Berlin: Springer.
142. Gross O. (1904b): Dementia sejunctiva. In Cutting J., Shepherd M., editors. *The clinical roots of the schizophrenia concept (1987)*. Cambridge: Cambridge University Press, pp 35-36.
143. Gross O. (1904a): Dementia sejunctiva. *Neurologisches Centralblatt* 23: 1144-1146.
144. Gusnard D.A., Raichle M.E., Raichle M.E. (2001): Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat.Rev.Neurosci.* 2: 685-694.

146. Hafner H., Maurer K., Ruhrmann S., Bechdolf A., Klosterkötter J., Wagner M., Maier W., Bottlender R., Moller H.J., Gaebel W., Wolwer W. (2004): Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 254: 117-128.
148. Hakak Y., Walker J.R., Li C., Wong W.H., Davis K.L., Buxbaum J.D., Haroutunian V., Fienberg A.A. (2001): Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl.Acad Sci U.S.A* 98: 4746-4751.
149. Halioua B. (2004): *Histoire de la médecine* . Paris: Masson.
150. Harrison P.J. (1999): The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122: 593-624.
151. Hashimoto T., Volk D.W., Eggan S.M., Mirnics K., Pierri J.N., Sun Z., Sampson A.R., Lewis D.A. (2003): Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J.Neurosci* 23: 6315-6326.
152. Havermans R., Honig A., Vuurman E.F., Krabbendam L., Wilmink J., Lamers T., Verheecke C.J., Jolles J., Romme M.A., van Praag H.M. (1999): A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr.Res.* 38: 151-158.
153. Henson R.N., Rugg M.D., Shallice T., Josephs O., Dolan R.J. (1999): Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J.Neurosci* 19: 3962-3972.
154. Herculano-Houzel S., Munk M.H., Neuenschwander S., Singer W. (1999): Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. *J Neurosci* 19: 3992-4010.
155. Hof P.R., Haroutunian V., Friedrich V.L., Jr., Byne W., Buitron C., Perl D.P., Davis K.L. (2003): Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 53: 1075-1085.
156. Hoffman R.E., Buchsbaum M.S., Escobar M.D., Makuch R.W., Nuechterlein K.H., Guich S.M. (1991): EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenic males during perceptual activation. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci* 3: 169-175.
157. Hoffman R.E., Dobscha S.K. (1989): Cortical pruning and the development of schizophrenia: a computer model. *Schizophr.Bull.* 15: 477-490.
158. Hoffman R.E., McGlashan T.H. (1997): Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154: 1683-1689.
159. Honer W.G., Hurwitz T., Li D.K., Palmer M., Paty D.W. (1987): Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Arch.Neurol.* 44: 187-190.
160. Hubl D., Koenig T., Strik W., Federspiel A., Kreis R., Boesch C., Maier S.E., Schroth G., Lovblad K., Dierks T. (2004): Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch.Gen.Psychiatry* 61: 658-668.
161. Hulshoff P.H., Schnack H.G., Mandl R.C., Cahn W. , Collins D.L., Evans A.C., Kahn R.S. (2004): Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage.* 21: 27-35.

162. Hyde T.M., Ziegler J.C., Weinberger D.R. (1992b): Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch.Neurol.* 49: 401-406.
163. Hyde T.M., Ziegler J.C., Weinberger D.R. (1992a): Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch.Neurol.* 49: 401-406.
164. Ihara S. (1993): *Information theory for continuous systems* . Singapore: World Scientific.
165. Ilmoniemi R.J. (1993): Models of source currents in the brain. *Brain Topogr.* 5: 331-336.
166. Ilmoniemi R.J., Virtanen J., Ruohonen J., Karhu J., Aronen H.J., Naatanen R., Katila T. (1997): Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 8: 3537-3540.
167. Iniguez C., Campos R., Larrode P., Mauri J.A., Morales F. (2000): [Steroid treatment of acute psychosis associated with multiple sclerosis]. *Rev.Neurol.* 31: 841-844.
168. Jakob H., Beckmann H. (1986): Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm.* 65: 303-326.
169. Javitt D.C., Laruelle M. (2006): Neurochemical theories. In Lieberman J.A., Stroup T.S., Perkins D.O., editors. *Textbook of schizophrenia*. Washington D.C.: American psychiatric publishing, pp 85-116.
170. Jaynes J. (1976): *The origins of consciousness in the breakdown of the bicameral mind* . Boston: Houghton Mifflin.
172. Jeannerod M. (1996): *De la physiologie mentale : histoire des relations entre biologie et psychologie* . Paris: Editions Odile Jacob.
173. Jin S.H., Ham B.J., Kim S.Y. (2005): Functional clustering in EEG photic and auditory driving in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 56: 249-259.
174. Johnston M.V., Blue M.E., Naidu S. (2005): Rett syndrome and neuronal development. *J Child Neurol.* 20: 759-763.
175. Joutel A., Ducros A., Alamowitch S., Cruaud C., Domenga V., Marechal E., Vahedi K., Chabriat H., Bousser M.G., Tournier-Lasserre E. (1996): A human homolog of bacterial acetolactate synthase genes maps within the CADASIL critical region. *Genomics* 38: 192-198.
176. Junginger J., Rauscher F.P. (1987): Vocal activity in verbal hallucinations. *J Psychiatr.Res.* 21: 101-109.
177. Kato T., Shioiri T., Murashita J., Hamakawa H., Inubushi T., Takahashi S. (1995): Lateralized abnormality of high-energy phosphate and bilateral reduction of phosphomonoester measured by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobes in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 61: 151-160.
178. Katsel P., Davis K.L., Gorman J.M., Haroutunian V. (2005a): Variations in differential gene expression patterns across multiple brain regions in schizophrenia. *Schizophr.Res.* 77: 241-252.



179. Katsel P.L., Davis K.L., Haroutunian V. (2005b): Large-scale microarray studies of gene expression in multiple regions of the brain in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol.* 63:41-82.: 41-82.
180. Keefe R.S.E., Eesley C.E. (2006): Neurocognitive impairment. In Lieberman J.A., Stroup T.S., Perkins D.O., editors. *Textbook of schizophrenia*. Washington D.C.: American psychiatric publishing, pp 245-274.
181. Kenney J.F., Keeping E.S. (1962): *Mathematics of Statistics*, 3rd ed. Princeton, NJ: Van Nostrand.
182. Kingdon D.G., Turkington D. (2005): *Cognitive therapy of shizophrenia*. New York: The Guilford Press.
183. Kirkpatrick B., Conley R.C., Kakoyannis A., Reep R.L., Roberts R.C. (1999): Interstitial cells of the white matter in the inferior parietal cortex in schizophrenia: An unbiased cell-counting study. *Synapse.* 34: 95-102.
184. Kirkpatrick B., Messias N.C., Conley R.R., Roberts R.C. (2003): Interstitial cells of the white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in deficit and nondeficit schizophrenia. *J Nerv.Ment Dis.* 191: 563-567.
185. Klingberg T., Hedehus M., Temple E., Salz T., Gabrieli J.D., Moseley M.E., Poldrack R.A. (2000): Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron.* 25: 493-500.
186. Klopp J., Marinkovic K., Chauvel P., Nenov V., Halgren E. (2000): Early widespread cortical distribution of coherent fusiform face selective activity. *Hum.Brain Mapp.* 11: 286-293.
187. Klosterkötter J., Hellmich M., Steinmeyer E.M., Schultze-Lutter F. (2001): Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen.Psychiatry* 58: 158-164.
188. Koch C. (1999): *Biophysics of computation: Information processing in single neurons* : Oxford University Press - New York.
189. Kolodny E.H., Fluharty A.L. (1995): Metachromatic leukodystrophy and multiple sulfatase deficiency: Sulfatide lipidosis. In Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, pp 2641-2670.
190. König P., Engel A.K., Singer W. (1996): Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. *Trends Neurosci* 19: 130-137.
191. Koo M.S., Dickey C.C., Park H.J., Kubicki M., Ji N.Y., Bouix S., Pohl K.M., Levitt J.J., Nakamura M., Shenton M.E., McCarley R.W. (2006): Smaller neocortical gray matter and larger sulcal cerebrospinal fluid volumes in neuroleptic-naive women with schizotypal personality disorder. *Arch Gen.Psychiatry.* 63: 1090-1100.
193. Kopell N., Ermentrout G.B., Whittington M.A., Traub R.D. (2000): Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 1867-1872.
194. Korzeniewska A., Manczak M., Kaminski M., Blinowska K.J., Kasicki S. (2003): Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (dDTF) method. *J Neurosci Methods* 125: 195-207.

195. Koschack J., Irle E. (2005): Small hippocampal size in cognitively normal subjects with coronary artery disease. *Neurobiol Aging*. 26: 865-871.
196. Kraepelin E. (1896): Psychiatrie : Dementia praecox. In Cutting J., Shepherd M., editors. *The clinical roots of the schizophrenia concept (1987)*. Cambridge: Cambridge University Press, pp 13-24.
197. Kraepelin E., Stricker S. (1883): Studien über die Assoziation der Vorstellungen. *Biologisches Centralblatt* 3: 123-126.
198. Kubicki M., McCarley R., Westin C.F., Park H.J., Maier S., Kikinis R., Jolesz F.A., Shenton M.E. (2007): A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 41: 15-30.
199. Kubicki M., McCarley R.W., Shenton M.E. (2005a): Evidence for white matter abnormalities in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 18: 121-134.
200. Kubicki M., Park H., Westin C.F., Nestor P.G., Mulkern R.V., Maier S.E., Niznikiewicz M., Connor E.E., Levitt J.J., Frumin M., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Shenton M.E. (2005b): DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage*. 26: 1109-1118.
201. Kurachi M. (2003): Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin.Neurosci* 57 : 9-15.
202. Kwon J.S., O'Donnell B.F., Wallenstein G.V., Greene R.W., Hirayasu Y., Nestor P.G., Hasselmo M.E., Potts G.F., Shenton M.E., McCarley R.W. (1999): Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen.Psychiatry*. 56: 1001-1005.
203. LaBerge D. (1997): Attention, awareness, and the triangular circuit. *Conscious.Cogn* 6: 149-181.
204. Lachaux, J. P. (1998): Thèse de science "Synchronisations neuronales et activité cognitive chez l'homme : un rôle possible pour l'attention."
205. Lachaux J.P., Rodriguez E., Le Van Quyen M., Lutz A., Martinerie J., Varela F.J. (2000): Studying single-trials of phase-synchronous activity in the brain. *Int J Bifuct Chaos* .
206. Lachaux J.P., Rodriguez E., Martinerie J., Varela F.J. (1999): Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp*. 8: 194-208.
207. Laufs H., Krakow K., Sterzer P., Eger E., Beyerle A., Salek-Haddadi A., Kleinschmidt A. (2003): Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc Natl.Acad Sci U.S.A* 100: 11053-11058.
208. Laurent G. (2002): Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals. *Nat.Rev.Neurosci* 3: 884-895.
209. Law A.J., Weickert C.S., Hyde T.M., Kleinman J.E., Harrison P.J. (2004): Reduced spinophilin but not microtubule-associated protein 2 expression in the hippocampal formation in schizophrenia and mood disorders: molecular evidence for a pathology of dendritic spines. *Am J Psychiatry*. 161: 1848-1855.
210. Lawrie S.M., Buechel C., Whalley H.C., Frith C.D., Friston K.J., Johnstone E.C. (2002): Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol.Psychiatry* 51: 1008-1011.

211. Le Van Q.M., Foucher J., Lachaux J., Rodriguez E., Lutz A., Martinerie J., Varela F.J. (2001): Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J.Neurosci.Methods* 111: 83-98.
212. Leger J.F., Stern E.A., Aertsen A., Heck D. (2004): Rat Frontal Cortex Shaped by Network Activity. *J Neurosci* .
213. Lennox B.R., Park S.B., Jones P.B., Morris P.G., Park G. (1999): Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet* 353: 644.
214. Lennox B.R., Park S.B., Medley I., Morris P.G., Jones P.B. (2000): The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 100: 13-20.
215. Leuret F. (1834): Sur la folie : les "incohérents" et les "arrangeurs". In Postel J., editor. *La psychiatrie (1994)*. Paris: Larousse, pp 130-152.
216. Levitan C., Ward P.B., Catts S.V. (1999): Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol.Psychiatry* 46: 955-962.
217. Lieberman J., Chakos M., Wu H., Alvir J., Hoffman E., Robinson D., Bilder R. (2001): Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 49: 487-499.
218. Lieberman J.A., Tollefson G.D., Charles C., Zipursky R., Sharma T., Kahn R.S., Keefe R.S., Green A.I., Gur R.E., McEvoy J., Perkins D., Hamer R.M., Gu H., Tohen M. (2005): Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen.Psychiatry.* 62: 361-370.
219. Light G.A., Hsu J.L., Hsieh M.H., Meyer-Gomes K. , Sprock J., Swerdlow N.R., Braff D.L. (2006): Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 60: 1231-1240.
220. Lim K.O., Adalsteinsson E., Spielman D., Sullivan E.V., Rosenbloom M.J., Pfefferbaum A. (1998): Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Arch Gen.Psychiatry* 55: 346-352.
221. Lim K.O., Choi S.J., Pomara N., Wolkin A., Rotrosen J.P. (2002): Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry.* 51: 890-895.
222. Lim K.O., Hedehus M., Moseley M., de Crespigny A., Sullivan E.V., Pfefferbaum A. (1999): Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch.Gen.Psychiatry* 56: 367-374.
223. Lipska B.K. (2004): Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 29: 282-286.
224. Lipska B.K., Jaskiw G.E., Chrapusta S., Karoum F., Weinberger D.R. (1992): Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. *Brain Res.* 585: 1-6.
225. Llinas R., Ribary U. (1993): Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 90: 2078-2081.
226. Locke J. An Essay Concerning Human Understanding. [http://oregonstate.edu/instruct/phl302/texts/locke/locke1/Essay\\_contents.html](http://oregonstate.edu/instruct/phl302/texts/locke/locke1/Essay_contents.html) . 1689. 12-1-2006.

227. Logothetis N.K. (2002): The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos. Trans. R Soc. Lond B Biol. Sci.* 357: 1003-1037.
228. Logothetis N.K., Pauls J., Augath M., Trinath T. , Oeltermann A. (2001): Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-157.
230. Lopes da Silva F., van Rotterdam A. (1999): Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation. In Niedermeyer E., Lopes da Silva F., editors. *Electroencephalography, basic principles, clinical applications and related fields*: Williams & Wilkins, pp 93-109.
231. Lupien S.J., de Leon M., De Santi S., Convit A., Tarshish C., Nair N.P., Thakur M., McEwen B.S., Hauger R.L., Meaney M.J. (1998): Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci.* 1: 69-73.
232. Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S., Good C.D., Ashburner J., Frackowiak R.S. , Frith C.D. (2000): Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 97: 4398-4403.
233. Maguire E.A., Spiers H.J., Good C.D., Hartley T. , Frackowiak R.S., Burgess N. (2003): Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus* 13: 250-259.
234. Maj M., Sartorius N. (1999): *Schizophrenia* , v. 2 ed. Chichester: Wiley.
235. Maldonado A.M., Kirstein C.L. (2005a): Cocaine-induced locomotor activity is increased by prior handling in adolescent but not adult female rats. *Physiol Behav.* 86: 568-572.
236. Maldonado A.M., Kirstein C.L. (2005b): Handling alters cocaine-induced activity in adolescent but not adult male rats. *Physiol Behav.* 84: 321-326.
237. Mallet L., Mazoyer B., Martinot J.L. (1998): Functional connectivity in depressive, obsessive-compulsive, and schizophrenic disorders: an explorative correlational analysis of regional cerebral metabolism. *Psychiatry Res.* 82: 83-93.
238. Mann K., Maier W., Franke P., Roschke J., Gansicke M. (1997): Intra- and interhemispheric electroencephalogram coherence in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 42: 655-663.
239. Manoach D.S. (2003): Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr.Res.* 60: 285-298.
240. Manoach D.S., Gollub R.L., Benson E.S., Searl M.M., Goff D.C., Halpern E., Saper C.B., Rauch S.L. (2000): Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol.Psychiatry* 48: 99-109.
241. Maremmani I., Perugi G., Pacini M., Akiskal H.S. (2006): Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: opiate addiction as a paradigm. *J Affect.Disord.* 93: 1-12.
242. Marrelec G., Daunizeau J., Péligrini-Issac M., Doyon J., Benali H. (2005): Conditional correlation as a measure of mediated interactivity in fMRI and MEG/EEG. *IEEE Transaction on Signal Processing* 59: 3503-3516.

243. Marshall M., Lewis S., Lockwood A., Drake R., Jones P., Croudace T. (2005): Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch.Gen.Psychiatry* 62: 975-983.
244. McClure R.K., Lieberman J.A. (2003): Neurodevelopmental and neurodegenerative hypotheses of schizophrenia: a review and critique. *Curr Opin Psychiatry* 16: S15-S28 .
245. McGuire P.K., Frith C.D. (1996): Disordered functional connectivity in schizophrenia. *Psychol Med* 26: 663-667.
246. McGuire P.K., Shah G.M., Murray R.M. (1993): Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 342: 703-706.
247. Mechelli A., Henson R.N., Price C.J., Friston K.J. (2003): Comparing event-related and epoch analysis in blocked design fMRI. *Neuroimage* 18: 806-810.
248. Merrin E.L., Floyd T.C., Fein G. (1989): EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. *Biol.Psychiatry* 25: 60-66.
249. Meyer-Lindenberg A., Mervis C.B., Sarpal D., Koch P., Steele S., Kohn P., Marenco S., Morris C.A., Das S., Kippenhan S., Mattay V.S., Weinberger D.R., Berman K.F. (2005): Functional, structural, and metabolic abnormalities of the hippocampal formation in Williams syndrome. *J Clin Invest.* 115: 1888-1895.
250. Meyer-Lindenberg A., Poline J.B., Kohn P.D., Holt J.L., Egan M.F., Weinberger D.R. , Berman K.F. (2001): Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry* 158: 1809-1817.
251. Michelogiannis S., Paritsis N., Trikas P. (1991): EEG coherence during hemispheric activation in schizophrenics. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci* 241: 31-34.
252. Minsky M., Papert S. (1988): *Perceptrons* , 1969 ed. Cambridge: MIT Press.
253. Mirnics K., Middleton F.A., Marquez A., Lewis D.A., Levitt P. (2000): Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 28: 53-67.
254. Mitelman S.A., Newmark R.E., Torosjan Y., Chu K.W., Brickman A.M., Haznedar M.M., Hazlett E.A., Tang C.Y., Shihabuddin L., Buchsbaum M.S. (2006): White matter fractional anisotropy and outcome in schizophrenia. *Schizophr.Res.* 87: 138-159.
255. Morgan M.J., Cascella N.G., Stapleton J.M., Phillips R.L., Yung B.C., Wong D.F., Shaya E.K., London E.D. (1993): Sensitivity to subjective effects of cocaine in drug abusers: relationship to cerebral ventricle size. *Am J Psychiatry.* 150: 1712-1717.
256. Morgen K., Sammer G., Courtney S.M., Wolters T., Melchior H., Blecker C.R., Oschmann P., Kaps M., Vaitl D. (2006): Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage.* 30: 891-898.
257. Morrison-Stewart S.L., Velikonja D., Corning W.C., Williamson P. (1996): Aberrant interhemispheric alpha coherence on electroencephalography in schizophrenic patients during activation tasks. *Psychol.Med* 26: 605-612.
258. Morrison-Stewart S.L., Williamson P.C., Corning W.C., Kutcher S.P., Merskey H. (1991): Coherence on electroencephalography and aberrant functional organisation of the brain in schizophrenic patients during activation tasks. *Br.J Psychiatry* 159: 636-644.

259. Munk M.H., Roelfsema P.R., Konig P., Engel A.K., Singer W. (1996): Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. *Science* 272: 271-274.
260. Murray V., McKee I., Miller P.M., Young D., Muir W.J., Pelosi A.J., Blackwood D.H. (2005): Dimensions and classes of psychosis in a population cohort: a four-class, four-dimension model of schizophrenia and affective psychoses. *Psychol Med.* 35: 499-510.
261. Nagase Y., Okubo Y., Matsuura M., Kojima T., Toru M. (1992): EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. *Biol Psychiatry* 32: 1028-1034.
262. Niedermeyer E. (1999): Sleep and EEG. In Niedermeyer E., Lopes da Silva F., editors. *Electroencephalography, basic principles, clinical applications and related fields*: Williams & Wilkins, pp 174-188.
263. Norman R.M., Malla A.K., Williamson P.C., Morrison-Stewart S.L., Helmes E., Cortese L. (1997): EEG coherence and syndromes in schizophrenia. *Br.J.Psychiatry* 170: 411-415.
264. Nunez P.L., Wingeier B.M., Silberstein R.B. (2001): Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum.Brain Mapp.* 13: 125-164.
265. Oldfield R.C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.
266. Paillere-Martinot M., Caclin A., Artiges E., Poline J.B., Joliot M., Mallet L., Recasens C., Attar-Levy D., Martinot J.L. (2001): Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr.Res.* 50: 19-26.
267. Pallier C., Dupoux E., Jeannin X. (1997): Expe: an expandable programming language for on-line psychological experiments. *Behavior Research Methods, Instruments and Computers* 29: 322-327.
268. Parnas J. (2003): Self and schizophrenia: a phenomenological perspective. In Kirsher T., David A., editors. *The self in neuroscience and psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press, pp 217-241.
269. Pekkala E., Merinder L. (2002): Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* CD002831.
270. Pelletier D., Garrison K., Henry R. (2004): Measurement of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 14: 11S-19S.
271. Perkins D.O., Gu H., Boteva K., Lieberman J.A. (2005): Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 162: 1785-1804.
272. Pettegrew J.W., Keshavan M.S., Panchalingam K., Strychor S., Kaplan D.B., Tretta M.G., Allen M. (1991): Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch.Gen.Psychiatry* 48: 563-568.
273. Placantonakis D.G., Ney G., Edgar M., Souweidane M., Hosain S., Schwartz T.H. (2005): Neurosurgical management of medically intractable epilepsy associated with hypomelanosis of Ito. *Epilepsia* 46: 329-331.

274. Poyhonen M. (2000): A clinical assessment of neurofibromatosis type 1 (NF1) and segmental NF in Northern Finland. *J.Med.Genet.* 37: E43.
275. Pulvermuller F., Eulitz C., Pantev C., Mohr B., Feige B., Lutzenberger W., Elbert T., Birbaumer N. (1996a): High-frequency cortical responses reflect lexical processing: an MEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98: 76-85.
276. Pulvermuller F., Preissl H., Lutzenberger W., Birbaumer N. (1996b): Brain rhythms of language: nouns versus verbs. *Eur.J Neurosci* 8: 937-941.
277. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L. (2001): A default mode of brain function. *Proc Natl.Acad Sci.U.S.A* 98: 676-682.
278. Rioux L., Nissanov J., Lauber K., Bilker W.B., Arnold S.E. (2003): Distribution of microtubule-associated protein MAP2-immunoreactive interstitial neurons in the parahippocampal white matter in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 160: 149-155.
279. Rodriguez E., George N., Lachaux J.P., Martinerie J., Renault B., Varela F.J. (1999): Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 397: 430-433.
280. Ropohl A., Sperling W., Elstner S., Tomandl B., Reulbach U., Kaltenhauser M., Kornhuber J., Maihofner C. (2004): Cortical activity associated with auditory hallucinations. *Neuroreport*. 15: 523-526.
281. Rosebush P.I., Garside S., Levinson A.J., Mazurek M.F. (1999): The neuropsychiatry of adult-onset adrenoleukodystrophy. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 11: 315-327.
282. Rosenzweig M.R., Bennett E.L. (1996): Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav.Brain Res.* 78: 57-65.
283. Rumelhart J., McClelland J., PDP Research Group (1986): *Parallel Distributed Processing* . Cambridge: MIT Press.
284. Rusch N., Tebartz v.E., Baeumer D., Ebert D., Trimble M.R. (2004): Absence of cortical gray matter abnormalities in psychosis of epilepsy: a voxel-based MRI study in patients with temporal lobe epilepsy. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 16: 148-155.
285. Sadock B.J., Sadock V.A. (2000): *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* , 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
286. Salgado-Pineda P., Baeza I., Perez-Gomez M., Vendrell P., Junque C., Bargallo N., Bernardo M. (2003): Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage* 19: 365-375.
287. Sato N., Hatakeyama S., Shimizu N., Hikima A., Aoki J., Endo K. (2001): MR evaluation of the hippocampus in patients with congenital malformations of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 22: 389-393.
288. Schapiro R.T., Baumhefner R.W., Tourtellotte W.W. (1997): Multiple sclerosis: A clinical viewpoint to management. In Raine C.S., McFarland H.F., Tourtellotte W.W., editors. *Multiple sclerosis: Clinical and pathological basis*, 1 ed. London: Chapman & Hall medical, pp 391-420.

289. Schlaepfer T.E., Lancaster E., Heidbreder R., Strain E.C., Kosel M., Fisch H.U., Pearlson G.D. (2006): Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *Int J Neuropsychopharmacol.* 9: 147-153.
290. Schlosser R., Gesierich T., Kaufmann B., Vucurevic G., Hunsche S., Gawehn J., Stoeter P. (2003): Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage* 19: 751-763.
291. Schneider K. (1959): *Clinical Psychopathology* . New York: Grune and Stratton.
292. Schreiber S., Dannon P.N., Goshen E., Amiaz R., Zwas T.S., Grunhaus L. (2002): Right prefrontal rTMS treatment for refractory auditory command hallucinations - a neuroSPECT assisted case study. *Psychiatry Res.* 116: 113-117.
293. Schwabe K., Enkel T., Klein S., Schutte M., Koch M. (2004): Effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex on adult rat behaviour. *Behav Brain Res.* 153: 21-34.
294. Sedgwick E.M. (1997): Pathophysiology of the demyelinated nerve fibre. In Raine C.S., McFarland H.F., Tourtellotte W.W., editors. *Multiple sclerosis: Clinical and pathological basis*, 1 ed. London: Chapman & Hall medical, pp 197-204.
295. Sedler M.J. (1985): The legacy of Ewald Hecker: a new translation of "Die Hebephrenie". Translated by Marie-Louise Schoelly. *Am J Psychiatry.* 142: 1265-1271.
296. Segev I. (1998): Temporal interactions between postsynaptic potentials *The book of GENESIS: Exploring realistic neural models with the GEneral NErea Simulation System*: Springer-Verlag - New York, pp 79-96.
297. Sejnowski T., Rosenberg C. (1987): Parallel networks that learn to pronounce english text. *Complex Systems* 1: 145-168.
298. Shahrokhi F., Chiappa K.H., Young R.R. (1978): Pattern shift visual evoked responses. Two hundred patients with optic neuritis and/or multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 35: 65-71.
299. Shannon C.E., Weaver W. (1949): *The mathematical theory of communication* . Urbana: University of Illinois Press.
300. Shaw J.C., Colter N., Resek G. (1983a): EEG coherence, lateral preference and schizophrenia. *Psychol.Med* 13: 299-306.
301. Shaw J.C., Colter N., Resek G. (1983b): EEG coherence, lateral preference and schizophrenia. *Psychol Med.* 13: 299-306.
302. Shaw K., McFarlane A., Bookless C. (1997): The phenomenology of traumatic reactions to psychotic illness. *J Nerv.Ment Dis.* 185: 434-441.
303. Shelton R.C., Weinberger D.R. (1986): X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: A review and synthesis. In Steinhauer S.R., Gruzelier J.H., Zubin J., editors. *Handbook of schizophrenia: The neurology of schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier, pp 207-250.
304. Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M., McCarley R.W. (2001): A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr.Res.* 49: 1-52.



305. Shergill S.S., Brammer M.J., Williams S.C., Murray R.M., McGuire P.K. (2000a): Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch.Gen.Psychiatry* 57: 1033-1038.
306. Shergill S.S., Bullmore E., Simmons A., Murray R., McGuire P. (2000b): Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am.J.Psychiatry* 157: 1691-1693.
307. Silbersweig D.A., Stern E., Frith C., Cahill C., Holmes A., Grootenk S., Seaward J., McKenna P., Chua S.E., Schnorr L. (1995): A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378: 176-179.
308. Singer W. (1993): Neuronal representations, assemblies and temporal coherence. *Prog Brain Res* 95:461-74: 461-474.
309. Singer W. (1998): Consciousness and the structure of neuronal representations. *Philos.Trans.R.Soc Lond.B.Biol Sci* 353: 1829-1840.
310. Singer W. (1999): Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24: 49-25.
311. Singer W., Gray C., Engel A., Konig P., Artola A., Brocher S. (1990): Formation of cortical cell assemblies. *Cold Spring Harb.Symp Quant.Biol* 55:939-52: 939-952.
312. Singer W., Gray C.M. (1995): Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu.Rev Neurosci* 18:555-86: 555-586.
313. Sluming V., Barrick T., Howard M., Cezayirli E., Mayes A., Roberts N. (2002): Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *Neuroimage*. 17: 1613-1622.
314. Spence S.A., Liddle P.F., Stefan M.D., Hellewell J.S., Sharma T., Friston K.J., Hirsch S.R., Frith C.D., Murray R.M., Deakin J.F., Grasby P.M. (2000): Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *Br.J.Psychiatry* 176: 52-60.
315. Spencer K.M., Nestor P.G., Niznikiewicz M.A., Salisbury D.F., Shenton M.E., McCarley R.W. (2003a): Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J.Neurosci* 23: 7407-7411.
316. Spencer K.M., Nestor P.G., Niznikiewicz M.A., Salisbury D.F., Shenton M.E., McCarley R.W. (2003b): Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci*. 23: 7407-7411.
317. Spencer K.M., Nestor P.G., Perlmuter R., Niznikiewicz M.A., Klump M.C., Frumin M., Shenton M.E., McCarley R.W. (2004): Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101: 17288-17293.
318. Sriharan A., Line P., Sergejew A., Silberstein R., Egan G., Copolov D. (2005): EEG coherence measures during auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 136: 189-200.
319. Stanley J.A., Williamson P.C., Drost D.J., Carr T.J., Rylett R.J., Malla A., Thompson R.T. (1995): An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch.Gen.Psychiatry* 52: 399-406.

320. Steen R.G., Mull C., McClure R., Hamer R.M., Lieberman J.A. (2006): Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br.J Psychiatry*. 188:510-8.: 510-518.
321. Stein M.B., Koverola C., Hanna C., Torchia M.G., McClarty B. (1997): Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*. 27: 951-959.
322. Steriade M., Dossi R.C., Pare D., Oakson G. (1991): Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *Proc Natl.Acad Sci U.S.A* 88: 4396-4400.
323. Stevens J.R. (1982): Neuropathology of schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry* 39: 1131-1139.
324. Stransky E. (1904): Zur Auffassung gewisser Symptome der Dementia praecox. In Cutting J., Shepherd M., editors. *The clinical roots of the schizophrenia concept (1987)*. Cambridge: Cambridge University Press, pp 37-41.
325. Stuart G.J. (2001): Determinants of spike timing-dependent synaptic plasticity. *Neuron*. 32: 966-968.
326. Sugai T., Kawamura M., Iritani S., Araki K., Makifuchi T., Imai C., Nakamura R., Kakita A., Takahashi H., Nawa H. (2004): Prefrontal abnormality of schizophrenia revealed by DNA microarray: impact on glial and neurotrophic gene expression. *Ann.N.Y.Acad.Sci*. 1025: 84-91.
327. Symond M.P., Harris A.W., Gordon E., Williams L.M. (2005): "Gamma synchrony" in first-episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity? *Am J Psychiatry*. 162: 459-465.
328. Tallon-Baudry C., Bertrand O. (1999a): Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3: 151-162.
329. Tallon-Baudry C., Bertrand O., Fischer C. (2001): Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J.Neurosci*. 21: RC177.
330. Tallon-Baudry C., Bertrand O., Peronnet F., Pernier J. (1998): Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci* 18: 4244-4254.
331. Tallon-Baudry C., Kreiter A., Bertrand O. (1999b): Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis.Neurosci* 16: 449-459.
332. Tarantola A. (1987): *Inverse problem theory* . Amsterdam: Elsevier.
334. Tass P.A. (1999): *Phase resetting in medicine and biology: stochastic modelling and data analysis* . Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
335. Thierry G., Boulanouar K., Kherif F., Ranjeva J.P., Demonet J.F. (1999): Temporal sorting of neural components underlying phonological processing. *Neuroreport*. 10: 2599-2603.
336. Thode H.C.J. (2002): *Testing for Normality* . New York: Marcel Dekker.
337. Thomas N., Mathews T., Loganathan A. (2002): Cadasil: presenting as a mood disorder. *Scott.Med.J*. 47: 36-37.
338. Thorpe S., Fize D., Marlot C. (1996): Speed of processing in the human visual system. *Nature* 381: 520-522.

339. Tkachev D., Mimmack M.L., Ryan M.M., Wayland M., Freeman T., Jones P.B., Starkey M., Webster M.J., Yolken R.H., Bahn S. (2003): Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 362: 798-805.
340. Tohgi H., Takahashi S., Kato E., Homma A., Niina R., Sasaki K., Yonezawa H., Sasaki M. (1997): Reduced size of right hippocampus in 39- to 80-year-old normal subjects carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele. *Neurosci Lett.* 236: 21-24.
341. Tononi G., Edelman G.M. (1998a): Consciousness and complexity. *Science* 282: 1846-1851.
342. Tononi G., Edelman G.M. (1998b): Consciousness and the integration of information in the brain. *Adv.Neurol.* 77: 245-279.
343. Tononi G., Edelman G.M. (2000a): *A Universe of Consciousness: How Matter Becomes Imagination* : Basic Books.
344. Tononi G., Edelman G.M. (2000b): Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 31: 391-400.
345. Tononi G., McIntosh A.R., Russell D.P., Edelman G.M. (1998c): Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. *Neuroimage.* 7: 133-149.
346. Tononi G., Sporns O., Edelman G.M. (1994): A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 91: 5033-5037.
347. Toomey R., Faraone S.V., Simpson J.C., Tsuang M.T. (1998): Negative, positive, and disorganized symptom dimensions in schizophrenia, major depression, and bipolar disorder. *J Nerv.Ment Dis.* 186: 470-476.
348. Traub R.D., Whittington M.A., Buhl E.H., Jefferys J.G., Faulkner H.J. (1999): On the mechanism of the gamma --> beta frequency shift in neuronal oscillations induced in rat hippocampal slices by tetanic stimulation. *J.Neurosci.* 19: 1088-1105.
349. Tulving E. (1985): Memory and consciousness. *Can Psychol* 26: 1-12.
350. Uhlhaas P.J., Linden D.E., Singer W., Haenschel C., Lindner M., Maurer K., Rodriguez E. (2006): Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci.* 26: 8168-8175.
351. Uranova N., Orlovskaya D., Vikhрева O., Zimina I., Kolomeets N., Vostrikov V., Rachmanova V. (2001): Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull.* 55: 597-610.
352. Usrey W.M. (2002): The role of spike timing for thalamocortical processing. *Curr.Opin.Neurobiol.* 12: 411-417.
353. Varela F.J. (1995): Resonant cell assemblies: a new approach to cognitive functions and neuronal synchrony. *Biol Res* 28: 81-95.
354. Varela F.J. (1997): *Invitation aux sciences cognitives* . Paris: Seuil.
355. Varela F.J., Lachaux J.P., Rodriguez E., Martinerie J. (2001): The brainweb : phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews in Neuroscience* 2: 229-239.

356. Videbech P., Ravnkilde B. (2004): Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 161: 1957-1966.
357. von der Malsburg C. (1981): The correlation theory of brain function. *Internal Report 81-2, MPI Biophysical Chemistry* .
358. von der Malsburg C., Schneider W. (1986): A neural cocktail-party processor. *Biol Cybern*. 54: 29-40.
359. Wachtel H., Turski L. (1990): Glutamate: a new target in schizophrenia? *Trends Pharmacol.Sci* 11: 219-220.
360. Wada Y., Nanbu Y., Jiang Z.Y., Koshino Y., Hashimoto T. (1998a): Interhemispheric EEG coherence in never-medicated patients with paranoid schizophrenia: analysis at rest and during photic stimulation. *Clin.Electroencephalogr*. 29: 170-176.
361. Wada Y., Nanbu Y., Kikuchi M., Koshino Y., Hashimoto T. (1998b): Aberrant functional organization in schizophrenia: analysis of EEG coherence during rest and photic stimulation in drug-naive patients. *Neuropsychobiology* 38: 63-69.
362. Wan R.Q., Hartman H., Corbett R. (1998): Alteration of dopamine metabolites in CSF and behavioral impairments induced by neonatal hippocampal lesions. *Physiol Behav*. 65: 429-436.
363. Wassink T.H., Andreasen N.C., Nopoulos P., Flaum M. (1999): Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biol.Psychiatry* 45: 41-48.
364. Weinberger D.R. (1991): Anteromedial temporal-prefrontal connectivity: A functional neuroanatomical system implicated in schizophrenia. In Carroll B.J., Barnett J.E., editors. *Psychopathology and the brain*. New York: Raven Press, pp 25-43.
365. Weinberger D.R. (1993): A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci*. 5: 241-253.
366. Weinberger D.R. (1995): From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 346: 552-557.
367. Weinberger D.R., Aloia M.S., Goldberg T.E., Berman K.F. (1994): The frontal lobes and schizophrenia. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci*. 6: 419-427.
368. Weinberger D.R., Lipska B.K. (1995): Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr.Res*. 16: 87-110.
369. Weiss A.P., Heckers S. (1999): Neuroimaging of hallucinations: a review of the literature. *Psychiatry Res*. 92: 61-74.
370. Weller, M., Montague, J. D. (1980): EEG coherence in schizophrenia: a preliminary study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 49: 100P-101P.
371. Wernicke K. (1874): *Der aphasische Symptomenkomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis* . Breslau: Cohn & Weigert.
372. Wernicke K. (1894): *Grundriss der Psychiatrie* , 1rst ed. Leipzig: Verlag von Georg Thieme.
373. Wernicke K. (1900): Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen. In Postel J., editor. *La psychiatrie (1994)*. Paris: Larousse, pp 347-358.

374. Whittington M.A., Traub R.D., Faulkner H.J., Stanford I.M., Jefferys J.G. (1997): Recurrent excitatory postsynaptic potentials induced by synchronized fast cortical oscillations. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 94: 12198-12203.
375. Whitton J.L., Moldofsky H., Lue F. (1978): EEG frequency patterns associated with hallucinations in schizophrenia and "creativity" in normals. *Biol.Psychiatry* 13: 123-133.
376. Wignall E.L., Dickson J.M., Vaughan P., Farrow T.F., Wilkinson I.D., Hunter M.D., Woodruff P.W. (2004): Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 56: 832-836.
377. Wilke M., Kaufmann C., Grabner A., Putz B., Wetter T.C., Auer D.P. (2001): Gray matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a statistical parametric mapping study. *Neuroimage* 13: 814-824.
378. Williamson P. (2006): *Mind, brain and schizophrenia* . Oxford: Oxford University Press.
379. Williamson P., Drost D., Stanley J., Carr T., Morrison S., Merskey H. (1991): Localized phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy in chronic schizophrenic patients and normal controls. *Arch.Gen.Psychiatry* 48: 578.
380. Winter H., Irle E. (2004): Hippocampal volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 161: 2194-2200.
381. Winterer G., Coppola R., Egan M.F., Goldberg T.E., Weinberger D.R. Functionnal and effective frontotemporal connectivity and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* . 2003.
382. Winterer G., Coppola R., Goldberg T.E., Egan M.F., Jones D.W., Sanchez C.E., Weinberger D.R. (2004): Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am.J.Psychiatry* 161: 490-500.
383. Woods S.W. (2003): Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J.Clin.Psychiatry* 64: 663-667.
384. Wundt W. (1874): *Grundzüge der physiologischen Psychologie* , <http://www.psych.uni-halle.de/wwg/cdrom/opera/wundt/GrundPsy/GphyPsIn.htm> ed. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann.
385. Wykes T., Brammer M., Mellers J., Bray P., Reeder C., Williams C., Corner J. (2002): Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br.J Psychiatry*. 181:144-52.: 144-152.
386. Yurgelun-Todd D.A., Waternaux C.M., Cohen B.M., Gruber S.A., English C.D., Renshaw P.F. (1996): Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *Am.J.Psychiatry* 153: 200-205.

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>p. 1</b>
Quelques pas de plus... ..	p. 1
Le travail .....	p. 2
<b>Chapitre 1 : Introduction historique</b> .....	<b>p. 5</b>
<b>1<sup>ère</sup> partie : Des premiers pas à l'orée du XX<sup>e</sup> siècle</b> .....	<b>p. 6</b>
De la philosophie à la psychologie : conceptions sur l'esprit, de "l'intellectualisme" à "l'associationnisme" .....	p. 6
L'esprit matérialisé : la localisation des fonctions .....	p. 8
L'esprit réunifié : l'intégration des fonctions .....	p. 11
Dementia praecox, schizophrénie, folie discordante : l'émergence d'une entité clinique .....	p. 13
Principes de classification .....	p. 13
<i>Encart : Quelques notions sur les systèmes nosologiques.</i> .....	p. 14
Dementia praecox .....	p. 17
Schizophrénie .....	p. 20
<i>Encart : Les distinctions entre symptômes fondamentaux/accessoires,         primaires/secondaires, la démarche diagnostique et le concept de         schizophrénie latente</i> .....	p. 22
<i>Encart : Les symptômes fondamentaux et accessoires</i> .....	p. 25
<i>Encart : Les symptômes primaires</i> .....	p. 28
<i>La psychose hallucinatoire chronique : de l'importance de la notion de         dissociation dans la nosologie européenne</i> .....	p. 29
<i>Encart : Eugen Bleuler (1857-1940) : formation et influences.</i> .....	p. 30
La folie discordante .....	p. 31
<i>Encart : Les faiblesses du modèle nosologique</i> .....	p. 32
Le trouble de l'intégration fonctionnelle comme physiopathologie de la schizophrénie : "Dementia sejunctiva" et "intrapyschic ataxia" .....	p. 34
<i>Encart : Hans Otto Gross (1877-1920)</i> .....	p. 35
<b>2<sup>ème</sup> partie : La renaissance du concept à l'orée du XXI<sup>e</sup> siècle</b> .....	<b>p. 37</b>
Pourquoi un siècle de silence ? .....	p. 37
Contexte scientifique .....	p. 37

<i>Encart : Le problème de superposition et le problème de liaison</i> .....	p. 40
La disconnectivité comme version moderne de la sejonction pour la schizophrénie. ....	p. 40
Les conceptions anatomiques des troubles de la connectivité .....	p. 40
Les conceptions fonctionnelles des troubles de la connectivité .....	p. 44
De la disconnectivité au trouble de l'intégration fonctionnelle .....	p. 47
<i>Encart : Le problème de la schizophrénie comme entité nosologique</i> .....	p. 49
<b>Chapitre 2 : Bases objectives de la disconnectivité anatomique dans la schizophrénie</b> .....	<b>p. 51</b>
Introduction .....	p. 52
Comparaison entre patients et témoins .....	p. 53
<i>Arguments en faveur d'une disconnectivité par hypo-connexion.</i> ....	p. 53
<i>Arguments en faveur d'une disconnectivité par hétérochronie</i> .....	p. 56
<i>Arguments en faveur d'une disconnectivité par ectopie de connexion</i> .....	p. 57
<i>Problème de la spécificité</i> .....	p. 58
Nosologie comparée – apport des maladies neurologiques .....	p. 59
<i>Arguments en faveur d'une disconnectivité par hypo-connexion</i> .....	p. 59
<i>Arguments en faveur d'une disconnectivité par hétérochronie</i> .....	p. 61
<i>Arguments en faveur d'une disconnectivité par ectopie de connexion</i> .....	p. 65
Conclusion .....	p. 66
<b>Chapitre 3 Méthodologie</b> .....	<b>p. 67</b>
<b>1ère partie Introduction</b> .....	<b>p. 67</b>
L'instrument de mesure .....	p. 67
La notion d'élément .....	p. 73
<b>2ème partie La connectivité</b> .....	<b>p. 74</b>
La connectivité fonctionnelle .....	p. 74
Le cas particulier de l'électrophysiologie .....	p. 75
<i>La nécessité d'un préfiltrage</i> .....	p. 75
<i>Corrélation et résolution temporelle en électrophysiologie</i> .....	p. 75
<i>La PLV (Phase Locking Value)</i> .....	p. 77
<b>3ème partie L'intégration fonctionnelle</b> .....	<b>p. 80</b>
Une mesure de l'intégration .....	p. 81
Implementation de la mesure d'intégration fonctionnelle .....	p. 83
Identification de l'assemblée dynamique .....	p. 85
Lien avec les statistiques multivariées .....	p. 86

Adaptation pour l'électrophysiologie .....	p. 87
--	-------

**Chapitre 4 : Imagerie de l'assemblée dynamique en magnétoencéphalographie  
Etude de l'intégration fonctionnelle basée sur le verrouillage de phase  
à l'échelle de l'ensemble du cortex ..... p. 90**

Introduction .....	p. 91
Méthodes .....	p. 94
<i>Participant</i> es .....	p. 94
<i>Tâche cognitive</i> .....	p. 94
<i>Mesures physiologiques</i> .....	p. 95
<i>Analyse des données</i> .....	p. 95
<i>Pour mettre en évidence une structure assemblée – reste et répondre à la question de sa validité</i> .....	p. 96
<i>Pour répondre à la question de la réactivité de l'assemblée dynamique en fonction de la tâche réalisée</i> .....	p. 97
<i>Pour répondre à la question de la phase</i> .....	p. 97
<i>Calcul de la puissance</i> .....	p. 98
<i>Représentation 3D</i> .....	p. 98
Résultats .....	p. 98
<i>Résultats comportementaux</i> .....	p. 98
<i>Mise en évidence et validation d'une structure assemblée – reste</i> .....	p. 99
<i>Réactivité de l'assemblée dynamique en fonction de la tâche réalisée</i> .....	p. 100
<i>Type de synchronisation</i> .....	p. 100
Discussion .....	p. 107
<i>Pourquoi 20 Hz ?</i> .....	p. 107
<i>Le réseau observé peut-il être un artefact lié à une activité dipolaire ?</i> .....	p. 108
<i>Les réseaux mis en évidence sont-ils compatibles avec les modifications d'activité observées en imagerie fonctionnelle tomographique ?</i> .....	p. 110
<i>L'absence de décalage de phase pourrait-elle être un artefact ?</i> .....	p. 112
<i>Comment des temps de conduction élevés peuvent-ils être compatibles avec la synchronie de l'assemblée ?</i> .....	p. 113
<i>A quoi sert la synchronisation de l'assemblée ?</i> .....	p. 114
<i>Les limitations du présent travail</i> .....	p. 116
Conclusion .....	p. 117

**Chapitre 5 : L'intégration fonctionnelle dans la schizophrénie :  
carence ou excès ?**

<b>Résultats préliminaires à partir de données en IRM fonctionnelle .....</b>	<b>p. 118</b>
Introduction .....	p. 119
Méthodes .....	p. 123



<i>Participants</i> .....	p. 123
<i>Tâches cognitives</i> .....	p. 124
<i>Matériel pour les tests</i> .....	p. 125
<i>Protocole d'IRM</i> .....	p. 125
<i>Analyse SPM des données IRMf</i> .....	p. 126
<i>Pré-traitement des données d'IRMf</i> .....	p. 126
<i>Théorie du système d'analyse</i> .....	p. 128
<i>Implémentation du système d'analyse</i> .....	p. 129
<i>Analyse de la connectivité fonctionnelle</i> .....	p. 132
Résultats .....	p. 132
<i>Résultats comportementaux</i> .....	p. 132
<i>Analyse SPM traditionnelle</i> .....	p. 133
<i>Analyse d'ensemble de l'intégration cérébrale</i> .....	p. 133
<i>Analyse de la connectivité fonctionnelle</i> .....	p. 135
<i>Analyse de l'intégration hémisphérique</i> .....	p. 136
Discussion .....	p. 141
<i>La connectivité fonctionnelle</i> .....	p. 141
<i>Analyse globale de l'intégration</i> .....	p. 143
<i>Limitations</i> .....	p. 145
Conclusion .....	p. 147

## **Chapitre 6 L'intégration fonctionnelle dans la schizophrénie : entre carence et excès**

<b>Preuve de concept à partir de données MEG</b> .....	<b>p. 149</b>
Introduction .....	p. 150
Matériel et méthode .....	p. 153
<i>Participant</i> .....	p. 153
<i>Tâche cognitive</i> .....	p. 154
<i>Mesures physiologiques</i> .....	p. 155
<i>Analyse des données par la PLV pour obtenir la matrice de connectivité fonctionnelle</i> .....	p. 155
<i>Analyse de l'intégration fonctionnelle</i> .....	p. 156
<i>Calcul de la puissance</i> .....	p. 159
<i>Analyse de la connectivité fonctionnelle</i> .....	p. 160
Résultats .....	p. 160
<i>Résultats comportementaux</i> .....	p. 160
<i>Analyse d'ensemble de l'intégration cérébrale</i> .....	p. 160
<i>Analyse de la connectivité fonctionnelle</i> .....	p. 162

<i>Analyse de puissance</i> .....	p. 163
Discussion .....	p. 169
<i>Le paradoxe du repos</i> .....	p. 169
<i>La connectivité fonctionnelle</i> .....	p. 171
<i>Analyse globale de l'intégration</i> .....	p. 172
<i>Limitations</i> .....	p. 175
Conclusion .....	p. 176
<b>Chapitre 7 : Diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cortex frontal et temporal durant les hallucinations</b>	
<b>Etude d'un cas en IRMf</b> .....	<b>p. 178</b>
Introduction .....	p. 179
Méthodes .....	p. 180
<i>Participant</i> .....	p. 180
<i>Protocole d'IRM</i> .....	p. 182
<i>Analyse fonctionnelle SPM</i> .....	p. 182
<i>Analyse morphométrique par SPM</i> .....	p. 183
Résultats .....	p. 184
<i>Résultats comportementaux</i> .....	p. 184
<i>Régions activées et inactivées durant les hallucinations</i> .....	p. 185
<i>Région en avance par rapport aux autres</i> .....	p. 187
<i>Modification de la connectivité fonctionnelle durant les hallucinations</i> .....	p. 187
<i>Analyse morphométrique</i> .....	p. 188
Discussion .....	p. 188
<i>Réseau activé et inactivé lors des hallucinations acoustico-verbales</i> .....	p. 188
<i>La jonction frontale inférieure en avance par rapport aux autres régions</i> .....	p. 190
<i>Rupture de la connectivité fonctionnelle entre la jonction frontale inférieure et les sillons temporaux supérieurs durant les hallucinations</i> .....	p. 190
<i>Limitations de l'étude</i> .....	p. 192
Conclusion .....	p. 192
<b>Chapitre 8 : Discussion générale</b> .....	<b>p. 194</b>
Récapitulatif .....	p. 194
Lien avec la connectivité anatomique .....	p. 196
La connectivité fonctionnelle est dynamique .....	p. 197
L'intégration fonctionnelle peut-elle tout expliquer ? .....	p. 199
Relations entre dopamine et connectivité .....	p. 200
<i>Modèle d'indépendance</i> .....	p. 201

<i>Modèle d'une dérégulation dopaminergique comme cause de la dyssynchronie</i> .....	p. 202
<i>Modèle d'une disconnectivité par hétérochronie comme cause de la dérégulation dopaminergique</i> .....	p. 203
La variabilité des symptômes entre les individus .....	p. 204
Ces découvertes peuvent-elles servir à bâtir un test ? .....	p. 205
<i>Quel indice pour un test pronostic ?</i> .....	p. 205
<i>Un test pour quoi faire ?</i> .....	p. 206
Un artefact lié au traitement ? .....	p. 207
Liste des questions prioritaires .....	p. 208
<i>Reproductibilité</i> .....	p. 208
<i>Lien entre connectivité fonctionnelle et anatomique</i> .....	p. 209
<i>Physiopathologie de la dyssynchronie</i> .....	p. 209
<i>Substance blanche et dopamine</i> .....	p. 210
<b>Conclusion et perspectives d'avenir</b> .....	<b>p. 211</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>p. 214</b>