



HAL
open science

Effets de la stimulation magnétique transcrânienne sur le cerveau : études en imagerie fonctionnelle et spectroscopique chez des patients souffrant de schizophrénie

Frédéric Briend

► **To cite this version:**

Frédéric Briend. Effets de la stimulation magnétique transcrânienne sur le cerveau : études en imagerie fonctionnelle et spectroscopique chez des patients souffrant de schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMC412 . tel-01688432

HAL Id: tel-01688432

<https://theses.hal.science/tel-01688432>

Submitted on 19 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité: Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

Préparée au sein de l'Université de CAEN NORMANDIE

**Effets de la stimulation magnétique transcrânienne sur le
cerveau : Études en imagerie fonctionnelle et spectroscopique chez
des patients souffrant de schizophrénie**

Présentée et soutenue par

Frédéric Briend

**Thèse soutenue publiquement le 13 novembre 2017
devant le jury composé de**

Pr Fakra Eric	PU-PH Université de St Etienne	Rapporteur
Pr Trojak Benoit	PU-PH Université de Dijon	Rapporteur
Pr Guillin Olivier	PU-PH Université de Rouen	Examineur
Pr Lahti Adrienne	Prof. and Dir. Div.Beh. Neurobiology, Univ. of Alabama, Birmingham	Examinatrice
Dr Kauffmann François	MC Université de Caen	Examineur
Pr Dollfus Sonia	PU-PH Université de Caen	Directrice de thèse

Thèse dirigée par Sonia Dollfus, ISTS (EA 7466)



**UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE**



RERMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Pr Sonia Dollfus qui a dirigé cette thèse de ses prémisses jusqu'à son terme, couteau-suisse de la recherche elle m'a constamment prouvé qu'il n'y avait pas que l'IRM qui pouvait être multimodale.

Je remercie les Pr Benoit Trojak et Erik Fakra pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse.

Merci aussi au Pr. Olivier Guillin d'être membre de mon jury. Merci également à la Pr Adrienne Lahti, de venir de si loin pour examiner cette thèse. Vous savoir nœuds du réseau de ma thèse est un véritable plaisir.

Merci à l'UNICAEN et à Normandie Université de m'avoir permis d'obtenir un contrat doctoral, ainsi qu'au Centre Hospitalier de Caen, à la fondation Fondamental Perce-neige et au ministère de la santé (Programme hospitalier de Recherche Clinique) pour avoir financé des parties de ce projet.

Merci à Nicolas Delcroix et François Kauffmann, qui m'ont initié à la spectroscopie avec passion. Plus d'ailleurs que la spectroscopie, leurs aides et amitiés ont été supports à nombre d'apories de cette thèse.

Merci à Olivier Etard, son cynisme et ses arguments caustiques m'ont souvent montré la différence entre être persuadé et être convaincu. Ta rigueur convaincante m'est formatrice.

Je tiens également à remercier le piquant Laurent Lecardeur, qui malgré ces périodes de « ruch » m'a toujours permis de lui vampiriser son temps de bons conseils.

Merci à Clément Nathou de jongler avec tant de dextérité entre clinique et recherche pour me permettre de rencontrer tous ces patients.

Merci à Annick Haelewyn, sa bonne humeur continue me faisant illusionner tous les jours de pluie que le soleil est constant en Normandie, ainsi que pour la relecture de cette thèse.

Merci aux autres membres de l'équipe, Maxime Tréhout, Anaïs Vandavelde, Marie-Josée Rivera, Camille Lelouche, Jolan Malherbe, Solène Jego, Audrey Doudement et Laurianne Renier en exergue qui m'ont souvent été appuis, théoriques, ludiques et affectifs.

Merci plus particulier à Elise Leroux, sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est. Elle dépense sa générosité avec la même profusion que ses paroles, c'est dire l'altruisme dont elle déborde.

Merci aussi aux personnes indispensables à la bonne mise en œuvre de ce projet comme Yannick Chêne, Perrine Brazo, et Antoine Nourry, ainsi que Florence Couteau et Carole Loslier pour leur aide administrative.

Merci aux patients, à leur normalité constamment rappelée.

Et enfin à ceux composant ma *Bios* quotidienne. Si ce travail est aujourd'hui accompli, c'est en grande partie grâce à vous.

Si je m'improvise Bellérophon contre les chimères de la vie, merci à Ben d'avoir été mon Pégase (et aussi à ta manière, inspirée de la *slow science*, de me faire émerger des idées). Merci à Toine, Clochette et Guigui d'avoir été aussi patients face à la langueur de cet exercice et pour leur amitié inconditionnelle, et puis au reste de mes Amis pour leur sympathie devant les latences de mes attentions. Merci aussi à Faustine, pour les corrections orthographiques et être l'écho de chacune de mes journées.

Merci à mes parents d'avoir cultivé mon libre arbitre et m'avoir permis de faire des études si longues. « L'important n'est pas ce qu'on fait de nous, mais ce que nous faisons nous-mêmes de ce qu'on a fait de nous » et je suis fier d'être fait de vous.

Merci à ma sœur, Amandine, pour ses relectures et surtout d'être la raison de cette thèse. Tu as été l'engagement qui m'a poussé vers cette aventure, c'est pourquoi ces écrits te sont dédiés.

TABLE DES MATIERES

RERMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIERES	1
ABREVIATIONS	1
Avant-propos	1
Introduction générale.....	4
1. QU'EST-CE QUE LA SCHIZOPHRENIE ?	5
PREAMBULE	5
CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	9
DIMENSIONS SYMPTOMATIQUES	11
Dimension positive ou psychotique (« excès » dû à la maladie).....	11
Dimension négative (« déficit » due à la maladie)	11
Dimension cognitive.....	12
Le déficit de cognition sociale dans la schizophrénie	12
EPIDEMIOLOGIE DE LA SCHIZOPHRENIE ET PRONOSTIC	14
Epidémiologie descriptive	14
Incidence	14
Prévalence	14
Mortalité.....	14
Epidémiologie analytique	15
Histoire naturelle de la schizophrénie	15
HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES	17
Deficits neurométaboliques dans la schizophrénie.....	18
2. TRAITEMENTS POSSIBLE DE LA SCHIZOPHRENIE.....	20
LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES	20
LA REHABILITATION PSYCHOSOCIALE	24
LES TECHNIQUES DE STIMULATION CEREBRALE	25
Dimension positive	26
Dimension négative	27
Dimension cognitive.....	28
3. TMS ET NEUROIMAGERIE DANS LA SCHIZOPHRENIE.....	29
MODIFICATIONS METABOLIQUES ET FONCTIONNELLES	29
Les modifications métaboliques	29
Les modifications fonctionnelles.....	30
Les effets de la TMS sur l'activité cérébrale et les symptômes positifs	30
Les effets de la TMS sur l'activité cérébrale et les symptômes négatifs	33
Les effets de la TMS sur l'activité cérébrale et les symptômes cognitifs	33
FACTEURS PREDICTIFS NEUROBIOLOGIQUES DE L'EFFICIENCE DE LA TMS	34

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'ACTIVITE CEREBRALE DES PATIENTS ATTEINTS DE SZ.....	35
4. RATIONNEL DE CETTE THESE.....	36
Etudes préalables.....	38
1. ETUDE 1 : MISE EN PLACE DU PROTOCOLE D'ACQUISITION SPECTROSCOPIQUE	39
INTRODUCTION	40
La spectroscopie par résonance magnétique du proton (¹ H-MRS)	40
Introduction à la spectroscopie	40
Le signal RMN	40
La spectroscopie simple volume ou spectroscopie localisée.....	43
La quantification du signal.....	44
Les principaux métabolites mesurés	47
ETAT DE L'ART	48
Choix du temps d'écho utilisé	48
Les volumes d'intérêts (VOIs)	50
Méthode de quantification utilisée	51
Logiciel et algorithmes utilisés	51
Corrections des concentrations absolues.....	52
Test de fiabilité in vivo des signaux de ¹ H-MRS	53
Les sources de variabilités.....	53
Première source de variabilité : La machine de mesure.....	54
Seconde source de variabilité : le modèle d'estimation pour la quantification	54
Troisième source de variabilité : Placement du sujet et placement du VOI	55
Critères de rejection d'un spectre et de son modèle d'estimation.....	56
METHODOLOGIES	57
Participants	57
Paramètres d'acquisition	57
Analyse de répétabilité et reproductibilité de notre séquence de ¹ H-MRS	58
RESULTATS	58
DISCUSSION	60
2. ETUDE 2 : VALIDATION INTERNE ET EXTERNE D'UNE TACHE IRM DE COGNITION SOCIALE	61
INTRODUCTION	61
ETAT DE L'ART	62
METHODOLOGIES	62
Participants	63
Niveau de cognition sociale.....	64
Tâche de cognition sociale en IRMf.....	64
Acquisition des images	64
Données fonctionnelles	65
Analyses statistiques.....	65
Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche chez les HC	65
Reproductibilité des activations chez les HC (validation interne)	65
Réseau de la cognition sociale chez les SZ comparé aux HC (validation externe).....	67
Score de cognition sociale.....	67
Données fonctionnelles	67
RESULTATS	68
Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche chez les HC	68
Reproductibilité des activations chez les HC (validation interne)	69

Reproductibilité Globale	69
Reproductibilité locale	70
Réseau de la cognition sociale chez les SZ comparé aux sujets HC (validation externe).....	71
Score de cognition sociale.....	71
Données fonctionnelles	71
DISCUSSION	72
Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche IRM	73
Reproductibilité des activations chez les HC	73
Réseau de la cognition sociale chez les SZ comparé aux HC	74
Score de cognition sociale.....	74
Données fonctionnelles	74
LIMITATIONS ET PERSPECTIVES.....	75
Impact de la TMS chez des patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs et/ou un déficit de la cognition sociale.....	77
1. INTRODUCTION.....	78
2. ETAT DE L'ART.....	79
TMS ET COGNITION SOCIALE	79
TMS ET TROUBLE DE LA COGNITION SOCIALE DANS LA SCHIZOPHRENIE.....	80
3. METHODOLOGIES.....	81
Participants.....	81
Scores psychiatriques et de cognition sociale	82
Stimulation.....	83
IRM spectroscopique	85
Paramètres d'acquisition	85
Ajustement des VOIs	85
Ajustement du spectre	85
Correction du volume partiel.....	86
Recouvrements et distances relatives	86
Analyses statistiques	87
Impact de la TMS sur les scores psychiatriques et de cognition sociale.....	87
Avant traitement.....	87
Après traitement	87
Impact de la TMS sur le réseau de la cognition sociale	87
Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche chez l'ensemble des participants.....	87
Impact de la TMS sur le réseau impliqué durant la tâche	88
Avant traitement.....	88
Après traitement.....	88
Impact de la stimulation sur le niveau de métabolites d'intérêts.....	88
Recouvrements et distances entre les VOIs	88
Niveaux métaboliques	88
Avant traitement.....	88
Après traitement.....	89
4. RESULTATS	89
Impact de la TMS sur les scores psychiatriques.....	89
Après traitement	89
Impact de la TMS sur les scores de cognition sociale.....	89
Avant traitement.....	90
Après traitement	90

Impact de la TMS sur le réseau de la cognition sociale	91
Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche chez l'ensemble des participants.....	91
Impact de la TMS sur le réseau impliqué durant la tâche	92
Avant traitement.....	92
Après traitement.....	92
Impact de la TMS sur le niveau de métabolites d'intérêts	92
Recouvrements et distances entre les VOIs	92
Recouvrements et distances intra-session	92
Distances inter-session (par rapport à centre moyen)	93
Niveaux métaboliques	94
Concentration corrigée du NAA total	94
Avant traitement.....	94
Après traitement.....	95
Concentration corrigée du Glutamate total (Glx).....	96
Avant traitement.....	96
Après traitement.....	97
5. DISCUSSION	99
Impact de la TMS sur les scores psychiatriques et de cognition sociale.....	99
Impact de la TMS sur le réseau de la cognition sociale	100
Impact de la TMS sur le niveau des métabolites d'intérêts.....	100
6. LIMITATIONS ET PERSPECTIVES	102
Impact de la TMS sur le réseau de la cognition sociale.....	102
Impact de la TMS sur le niveau de métabolites d'intérêts.....	103
Impact de la TMS sur le réseau du langage de patients atteints de schizophrénie: Etude de connectivité fonctionnelle	105
1. INTRODUCTION.....	106
2. ETAT DE L'ART.....	109
3. METHODOLOGIES.....	110
Participants.....	110
Stimulation.....	111
IRM Fonctionnelle	111
Acquisition des images	112
Données fonctionnelles	112
Définition des « régions graines » pour la connectivité fonctionnelle.....	113
Analyses statistiques	113
4. RESULTATS	114
5. DISCUSSION	116
6. LIMITATIONS ET PERSPECTIVES	117
Résumé et Discussion générale.....	119
Résumé	120
Perspectives futures et remarques concluantes.....	121
Variabilité interindividuelle chez les SZ.....	121
Vers une approche personnalisée du traitement rTMS de la schizophrénie.....	121
Annexes	123
Références	133

« Il est plus important de savoir quel genre de personne a une maladie, que de savoir quel genre de maladie a une personne » Hippocrate.

A ma sœur.

ABREVIATIONS

¹H-MRS : Spectroscopie par Résonance Magnétique du Proton (¹H), si I, *Imaging*

¹⁸FDG PET: *18 fluorodésoxyglucose Positron Emission Tomography*

AAL: *Automated Anatomical Labeling*

ACC : Cortex Cingulaire Antérieur (*Anterior Cingulate Cortex*)

AHRS: *Auditory Hallucinations Rating Scale*

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate (avec r : récepteur)

A : Amplitude

ANOVA : Analyse de variance (*ANalyse Of VAriance*)

ASG : Antipsychotiques de Seconde Génération

AVH : Hallucinations auditivo-verbales (*Auditory Verbal Hallucinations*)

BOLD: *Blood Oxygen Level Dependent*

CAL: Scissure calcarine

CHESS: *CHEmical Shift Selective*

CNTRICS: *Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*

CPM : Cortex Préfrontal Médian

Cr: Creatine, si additionné du t : total

CRLB: *Cramer-Rao Lower Bounds*

CV: Coefficient de Variation

CPDL: Cortex préfrontal dorso-latéral

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DSS: DiethylSilapentane Sulfonate

FC : Connectivité Fonctionnelle (*Functional Connectivity*)

FID: *Free Induction Decay*

FWE: *Family Wise-Error*

FWHM: *Full Width at Half Maximum*

GABA: *Gamma-Amino-Butyric Acid*

Glu: Glutamate, si total (Glx)

GM: Substance Grise (*Grey Matter*)

GPC: Glycerophospho-Choline

HC: Témoins sains (*Healthy Controls*)

Hz: Hertz

ICA : Analyse en Composante Indépendante

ICD-11: WHO *International Classification Diseases 11*

IFG: Gyrus frontal Inférieur (*Inferior Frontal Gyrus*)

IRM(f): Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)

L: Gauche (*Left*)

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LHG: *Left Heschl Gyrus*

LIS-V : Lecture Intentionnelle en Situation

LT : Région temporelle gauche (*Left Temporal*)

LTD : Dépression à Long Terme (*long term depression*)

LTP : Potentialisation à Long Terme (*long term potentialisation*)

MASC: *Movie for the Assessment of Social Cognition*

MCC: Cortex Cingulaire Moyen

MINI : *Mini International Neuropsychiatric Interview*

M: Molaire avec m, milliMolaire.

mm : millimètre

MNI : *Montreal Neurological Institute* (souvent pour parler du *template* de référence issu de ce laboratoire)

NAA: *N*-AcétylAspartate, si additionné du t : total

NAAG: *N*-AcetylAspartyl Glutamate

NMDA(r) : *N*-methyl-*D*-aspartate (avec r : récepteur)

NSA: *Number of Signal Averages*

PANSS: *Positive And Negative Syndrome Scale*

PCh: Phospho-Choline

PCr: PhosphoCreatine

ppm: Partie Par Millions

PRESS: *Point RESolved Spectroscopy*

R: Droite (*Right*)

RHG: Gyrus de Heschl droit (*Right Heschl Gyrus*)

RMN: Résonance Magnétique Nucléaire

RSD : Ecart-type relatif (*Relative Standard Deviation*)

RT : Région temporelle droite (*Right Temporal*)

SANS: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*

sd: Déviation standard (*Standard deviation*)

s : seconde (avec m: milliseconde)

SICI: *Short-latency IntraCortical Inhibition*

SNR: Signal sur bruit (*Signal Noise Ratio*)

SNS: *Self-report of Negative Symptoms*

SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*

SPM: *Statistical Parametrical Mapping*

STEAM: *STimulated Echo Acquisition Mode*

STS : Sillon Temporal Supérieur

STG : Gyrus Temporal Supérieur (*superior temporal gyrus*)

SZ: Patients atteints de Schizophrénie

TBSi: Stimulation Thêta-Burst intermittente

TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale

TDI: Trouble Dissociatif de l'Identité

TE : Temps d'Echo

TMS : Stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation*) si complété du r : répétée

ToM: Théorie de l'esprit (*Theory of Mind*)

TPJ : Jonction temporo-pariétale (*temporo-parietal junction*)

TR : Temps de Répétition

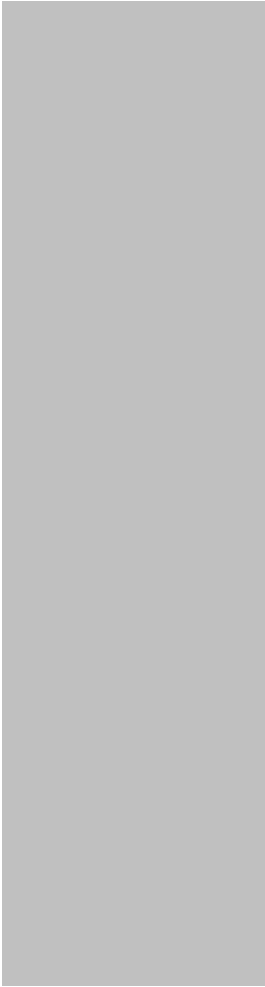
U.a: unités institutionnelles arbitraire.

VAPOR: VArivable pulse Power and Optimized Relaxation

VOI(s): Volume d'Intérêt(s)

VOvlp: Volume de superposition (*Volume of Overlapping*)

WM: Substance Blanche (*White Matter*)



Avant-propos

Les schizophrénies ont encore deux véritables challenges pour le corps médical : 1. Comprendre ses causes et sa pathogénèse et 2. Développer des traitements nouveaux efficaces et acceptables pour les patients [1]. La stimulation magnétique cérébrale est justement une technique enchevêtrée entre ces deux défis. C'est pourquoi le but de cette dissertation, en cherchant à fournir un apport à la connaissance de l'impact de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) sur le cerveau, espère par ses résultats guider et développer l'utilisation de la TMS dans les schizophrénies.

Le **premier chapitre** sert d'introduction à la schizophrénie, à ses possibilités de traitement ainsi qu'à étayer l'état de l'art de l'ensemble des recherches étudiant l'impact de la TMS sur le cerveau des patients atteints de schizophrénie (SZ), ce chapitre est une introduction générale à la schizophrénie et une vue générale des études couplant TMS et neuroimagerie dans ce trouble. Le but des chapitres suivants est d'augmenter le savoir sur l'effet produit de la TMS impactant le cerveau des SZ. Pour ce faire, nous avons cherché à accroître la connaissance de la TMS en étudiant son effet sur les deux grands principes de l'organisation cérébrale : la ségrégation (régions cérébrales spécialisées dans un traitement spécifique) et l'intégration fonctionnelle (ensemble de régions ségréguées et communicant à la fois structurellement et fonctionnellement).

Afin d'étudier les corrélats cérébraux de l'action des traitements, une condition méthodologique est préalable aux études longitudinales en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), c'est la fiabilité de reproduction du signal lors du test-retest chez des sujets sains. C'est pourquoi dans le **chapitre 2**, nous avons évalué la reproductibilité d'une séquence de spectroscopie et d'une séquence en IRMf avec un paradigme de cognition sociale nouvellement développé dans l'équipe.

A partir de la séquence de spectroscopie et du paradigme de cognition sociale développés, nous reporterons dans le **chapitre 3**, après avoir dressé une revue de la littérature des principaux résultats de spectroscopie dans la schizophrénie, les résultats du protocole thérapeutique de type Thêta-Burst intermittent (TBSi), sur le taux de N-AcétylAspartate (NAA) et de glutamate dans la schizophrénie, sur la variation du signal hémodynamique (*Blood Oxygen Level Dependent* : BOLD) et sur la symptomatologie des patients.

Les hallucinations auditivo-verbales (AVH de *Auditory Verbal Hallucinations*) sont un symptôme clé dans la définition des schizophrénies. Leur survenue est connue pour activer

le réseau du langage comme notamment la partie postérieure du cortex temporal gauche [2]. La stimulation de cette région améliore la sévérité des AVH [2], mais son impact neuronal sous-jacent est encore mal connu. Nous avons ainsi dans le **chapitre 4** rapporté une étude visant à regarder l'impact de la TMS sur les aires cérébrales liées aux langages à travers la modalité de la connectivité fonctionnelle (FC).

Enfin, dans le **chapitre 5**, les principaux résultats sont résumés et discutés dans un contexte plus large. En outre, en fonction de la littérature déjà existante et de notre contribution, nous proposerons de possibles études futures liant TMS et SZ.

A large, white, serif numeral '1' is centered within a vertical gray rectangular bar that spans most of the page's height.

Introduction générale

Introduction générale.....	4
1. QU'EST-CE QUE LA SCHIZOPHRENIE ?	5
PREAMBULE	5
CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	9
DIMENSIONS SYMPTOMATIQUES	11
EPIDEMIOLOGIE DE LA SCHIZOPHRENIE ET PRONOSTIC	14
HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES	17
2. TRAITEMENTS POSSIBLE DE LA SCHIZOPHRENIE.....	20
LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES	20
LA REHABILITATION PSYCHOSOCIALE	24
LES TECHNIQUES DE STIMULATION CEREBRALE	25
3. TMS ET NEUROIMAGERIE DANS LA SCHIZOPHRENIE	29
MODIFICATIONS METABOLIQUES ET FONCTIONNELLES	29
FACTEURS PREDICTIFS NEUROBIOLOGIQUES DE L'EFFICIENCE DE LA TMS	34
EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'ACTIVITE CEREBRALE DES PATIENTS ATTEINTS DE SZ.....	35
4. RATIONNEL DE CETTE THESE.....	36

1. QU'EST-CE QUE LA SCHIZOPHRENIE ?

PREAMBULE

Usuellement, sous le terme schizophrénie est défini un complexe et sévère trouble cérébral se manifestant au début de l'adolescence et perturbant un large éventail des fonctions

cérébrales humaines. Avant d'étendre ce trouble, ou plutôt cet ensemble de syndromes¹ dans le champ médical, depuis les princeps du psychiatre Bleuler en 1911 [3], il est intéressant de constater quelle est sa représentation au travers de l'objet culturel. Deux versants de sa définition traversent la littérature et le cinéma.

D'abord sa version réaliste. F. S. Fitzgerald a décrit dans Tendre est la nuit la lourdeur d'être constant support à la schizophrénie de sa femme Zelda, témoignage littéraire de l'épreuve que peuvent expérimenter les familles de patients souffrant de schizophrénies. Artaud a quant à lui fixé ses tourments et persécutions dans son œuvre, et finira par personnifier pour Deleuze « l'accomplissement de la littérature, précisément parce qu'il est schizophrène », on rappellera que selon Deleuze, « le but de l'écriture, c'est de porter la vie à l'état d'une puissance non personnelle », l'hyper mentalisation d'Artaud débordant donc de sa propre subjectivité. Dans le *Horla*, Maupassant nous livre l'expérience réaliste de l'hallucination. La schizophrénie traverse aussi les écrits de Walzer au travers de ses balades solipsistes et ses difficultés à distinguer ce qui est réel de ce qui ne l'est pas. Du côté du cinématographe, le film Angels of the Universe nous décrit le portrait fidèle de ce désordre au travers de l'existence de Paul, patient schizophrène oscillant entre hallucination, détresse et sourire entre amis. De la triade symptomatologique (c'est-à-dire les manifestations visibles du trouble) de la schizophrénie, rares sont les films illustrant les symptômes négatifs caractéristiques de ce trouble, cependant ceux soulignant les hallucinations sont pléthores, symptômes plus cinématographiques que les autres pôles, de Spider de Cronenberg à À travers le miroir de Bergman. Dans Spider, la démonstration clinique de ce trouble passe par l'altération du langage (pauvreté et alogie), tandis que dans À travers le miroir, il est plutôt question de *délires de grandeur*, à travers une hallucination d'ordre religieuse. Ses principaux traits (hébéphrénie et catatonie dans Spider, et démence paranoïde dans À travers le miroir) dessine déjà l'entité pathologique unique popularisée par Emil Kraepelin en 1896 sous le nom de « *Dementia praecox* ».

¹ J'utilise parfois au long de cette thèse le terme de maladie, mais seulement pour simplifier l'usage du terme plus adéquat « d'ensemble de symptômes/syndromes ». Pour fixer cet ensemble comme une maladie il faudrait lui attribuer une étiologie certaine. De plus, j'utilise le terme de schizophrénie au singulier par abus de langage, l'ensemble de cette thèse traite des schizophrénies.

Puis sa version imaginée, reportée sur la pensée du grand public au travers d'une mauvaise connaissance de la schizophrénie. Ainsi, le film Rashomon de Kurosawa a été considéré comme film schizophrénique car la structure du film consiste en la multiplication des visions d'une même scène selon une multiplication de regards. Selon le rôle, les places, les intérêts, les émotions, les passions des uns ou des autres, les versions diffèrent, cela s'apparente donc plutôt à un trouble dissociatif de l'identité (TDI), Black Swan d'Aronofski ou encore Fight Club de Fincher ont été nommés de même élan illustrations de la schizophrénie alors qu'ils sont d'autres exemples des TDI au cinéma. Cette vision de la schizophrénie comme un dédoublement de la personnalité, pourrait être due à une erreur de compréhension de l'étymologie du terme, où « schizo » (schizein) signifie fendre, scission, fractionnement, et « phrénie » (phrèn) qui désigne l'esprit.

Cette fausse croyance a aussi été banalisée par les médias. L'utilisation galvaudée ou figurée du terme schizophrénique a été montrée dans une étude de l'Obsoco (observatoire de la société et de la consommation) portant sur la représentation de la schizophrénie dans les médias français [4]. L'analyse lexicographique et sémantique a porté sur les termes « schizophrénie » et « schizophrène » entre 2011 et 2015 sur huit quotidiens et hebdomadaires principaux de la presse française. Ce travail a montré la stigmatisation de la schizophrénie dans la presse en associant ce désordre à la violence et à la dangerosité, éclipsant sa dimension pathologique. En outre elle a montré que le mot «schizophrénie» était plus souvent utilisé dans un sens figuré (six articles sur dix) pour désigner une contradiction, une ambivalence, un double discours. Souvent employé sans être défini, cela construit le préjugé du grand public autour de l'amalgame entre le syndrome et une rare dangerosité inhérente à ce trouble.

La schizophrénie est donc encore perçue de manière péjorative par la société, notamment car elle s'inscrit dans l'histoire de la folie où il était selon Foucault surtout question de la mettre à « l'écart dans les asiles du XIXe siècle, éloignés de la vie quotidienne » [5]. L'étude de l'Obsoco nous rappelle l'importance de la sensibilisation au grand public au trouble schizophrénique, notamment en proposant l'utilisation de la médiation culturelle afin d'impliquer les différents acteurs du système (scientifiques, artistes, journalistes, psychiatres). Le terme de schizophrénie est aussi susceptible d'induire par son étymologie une stigmatisation car il se réfère de manière trompeuse à un désordre caractérisé par un « esprit divisé » auquel la population ne peut pas s'identifier et ne peut pas faire l'expression, ceci étant différent de la dépression par exemple [6]. Changer le terme de

schizophrénie, comme l'a déjà fait le Japon (pour *Togo Shitcho Sho*: syndrome d'intégration et de dysrégulation), pour un terme moins stigmatisant et plus proche de la réalité symptomatologique serait aussi moins stigmatisant (i.e. « syndrome de saillance » [6]).

La diversité actuelle de la représentation de la schizophrénie retrouvée dans la culture éclaire au moins une réalité, le caractère protéiforme de cette affection. La schizophrénie recouvre en réalité un ensemble de symptômes communs mais dont les causes peuvent être très différentes. Il est difficile de dénombrer le nombre exact de formes cliniques de la schizophrénie, mais plusieurs grands types de présentations avaient déjà été identifiés depuis plus d'un siècle par les psychiatres. En raison de son hétérogénéité clinique, évolutive et probablement physiopathologique, Kraepelin distinguait déjà la démence précoce en plusieurs formes, paranoïde, catatonique, hébéphrénique. Plutôt qu'une maladie unique avec des sous-types, la schizophrénie est aujourd'hui davantage appréhendée comme un syndrome et non comme une seule et unique maladie et ce en conformité avec les travaux de Bleuler. Aussi parle-t-on de syndromes schizophréniques ou des schizophrénies (au pluriel). A l'opposé, les sous-types de la schizophrénie ont été éliminés du DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V) et les dimensions psychopathologiques ont été lissées réduisant la capacité à décrire l'hétérogénéité des schizophrénies [7].

Historiquement, c'est à travers l'exposé « le pronostic de la *Dementia praecox* », auquel siégeait en tant que président de congrès Kraepelin, que l'aliéniste Bleuler en contestant ce précédent terme l'a remplacé en 1908 par celui de «schizophrénie» pour illustrer l'idée d'une véritable « scission » (*schizein*) des fonctions psychiques [8]. Deux difficultés majeures séparaient selon lui la schizophrénie de la démence précoce : Tout d'abord, le pronostic de schizophrénie ne se confondait pas avec celui des démences (ce dernier étant annexé à la neurologie et à sa dimension anatomo-pathologique), la détérioration n'étant pas pour Bleuler inexorable. Ensuite, le trouble en question ne connaissait pas toujours un début précoce, mais il s'observait aussi tardivement. Selon la description princeps de Bleuler [3], la schizophrénie est caractérisée par la dissociation, processus psychique responsable d'une perte de la cohésion interne, de l'harmonie et de la continuité de l'activité mentale. La dissociation affecte l'ensemble des fonctions psychiques (affectives, intellectuelles et psychomotrices), perturbant de façon globale la personnalité qui perd son unité (atteinte du sentiment d'identité). Elle crée une altération du sens de la réalité avec laquelle elle peut entraîner une rupture du contact. Enfin, elle génère une tendance à se replier sur son monde intérieur.

Depuis la définition de la schizophrénie a évolué, notamment à travers différentes éditions du DSM [7]. Trois concepts restent racines à toutes les définitions: 1) l'idée Kraepelinienne sur l'avolition, la chronicité et le devenir fonctionnel négatif (*poor outcome*); 2) l'incorporation de l'idée de Bleuler selon laquelle la pathologie est primitivement et fondamentalement dissociative et tarit avec les symptômes négatifs [3]; et enfin 3) que la pathologie revête aussi les symptômes de premier rang de Schneider sur la distorsion de la réalité, c'est-à-dire les symptômes positifs [9].

CRITERES DIAGNOSTIQUES

A ce jour seule la clinique permet de poser le diagnostic de schizophrénie, il n'existe pas encore de tests diagnostiques ou de biomarqueurs disponibles [1]. Un des enjeux de la mise en place de critères diagnostiques est de permettre un diagnostic fiable, c'est-à-dire consensuel entre cliniciens. Nous décrivons ceux cartographiés dans le DSM-V [10], proches de l'ICD-11 (WHO International Classification Diseases 11) malgré quelques différences : la durée minimum de maladie, 1 mois pour l'ICD-11 contre 6 mois pour le DSM-V et le critère de déficience présente dans le DSM *a contrario* de l'ICD [7].

A. *Symptômes caractéristiques* : Deux (ou plus) des manifestations suivantes ont été présentes pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins si traités avec succès).

1. Des idées délirantes
2. Des hallucinations
3. Un discours désorganisé (i.e. fréquent déraillement ou incohérence)
4. Un comportement excessivement désorganisé ou catatonique
5. Des symptômes négatifs (e.g. émoussement affectif, alogie ou encore avolition).

Parmi les deux symptômes du groupe A, un au moins doit être du registre positif (idées délirantes, hallucinations, désorganisation du discours).

B. *Dysfonctionnement social* : Pour une partie significative du temps depuis le début de la perturbation, le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines importants, tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels, est nettement en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, il y a un échec à atteindre le niveau attendu dans le fonctionnement interpersonnel, scolaire ou occupationnel).

C. *Durée* : Des signes continus de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit inclure au moins un mois de symptômes (ou moins si traités avec succès) qui remplissent le critère A et peuvent inclure des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester par des symptômes négatifs seulement ou par deux ou plus des symptômes énumérés dans le critère A présents sous une forme atténuée (e.g. des croyances bizarres, des perceptions inhabituelles).

D. *Exclusion de trouble de l'humeur* : Le trouble schizo-affectif et le trouble dépressif ou bipolaire avec *caractéristiques psychotiques* (idées délirantes, hallucinations ou trouble de la pensée formelle) ont été écartés parce que soit 1) aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a eu lieu en même temps que les symptômes de la phase active, ou 2) si des épisodes de trouble de l'humeur ont eu lieu pendant les symptômes d'une phase active, ils ont été présents pour une minorité de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

E. *Exclusion d'une affection médicale générale / due à une substance* : La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, une drogue, un médicament) ou à une autre condition médicale.

F. *Relation à un trouble envahissant du développement* : S'il y a des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou d'un trouble de la communication apparu dans l'enfance, le diagnostic supplémentaire de schizophrénie est posé uniquement si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées, en plus des autres symptômes requis de la schizophrénie, sont également présentes pendant au moins 1 mois (ou moins si traitées avec succès).

DIMENSIONS SYMPTOMATIQUES

La nosographie contemporaine s'est efforcée de regrouper les nombreux symptômes observés chez les patients schizophrènes selon différentes dimensions symptomatiques. Ces dimensions correspondent à des regroupements de symptômes qui, le plus souvent, s'observent ensemble, mais peuvent aussi s'observer à des degrés divers chez les patients. Selon les auteurs et les échelles symptomatiques utilisées, un plus ou moins grand nombre de dimensions est rapporté: la principale dimension est la triade de symptômes : positifs, négatifs et de désorganisation cognitive [11].

Dimension positive ou psychotique (« excès » dû à la maladie)

Cette dimension regroupe des symptômes se manifestant par une rupture avec la réalité, c'est la période floride de la maladie. Il s'agit des idées délirantes, qui correspondent à une déformation subjective de la réalité emportant la conviction du sujet et dont les thèmes peuvent être très variés, des hallucinations, qui correspondent à une perception sans objet et dont la modalité la plus fréquente est auditive même si d'autres modalités sensorielles peuvent être concernées.

Les symptômes positifs de la schizophrénie sont certainement les caractéristiques les plus impressionnantes de cette maladie, néanmoins ces symptômes tendent vers la rémission, alors que les symptômes négatifs et cognitifs sont les plus fortement associés avec le devenir fonctionnel à long terme des patients et tendent quant à eux à devenir chroniques [1,12,13].

Dimension négative (« déficit » due à la maladie)

Cette dimension regroupe des symptômes se caractérisant par une diminution ou une perte de fonctions des registres affectifs ou motivationnels [14]. Classiquement, on retrouve une diminution voire une absence d'expression affective (émoussement affectif), une perte de motivation et d'initiative (avolition, une diminution de la capacité à éprouver du plaisir (anhédonie), une pauvreté du discours (alogie) et un retrait social. Les symptômes négatifs persistants et non secondaires à d'autres causes (dépression, effets secondaires des antipsychotiques, privation de stimulation etc..) sont appelés déficitaires.

Dimension cognitive

Il s'agit notamment du désordre du cours de la pensée qui se manifeste par un discours ayant perdu sa cohérence logique (difffluence), sautant du coq à l'âne, errant sans but défini. Selon Bleuler, cette désorganisation du discours témoigne d'un relâchement des associations entre les concepts [3]. Le comportement des patients souffrant de schizophrénies peut apparaître inadapté à la situation avec des bizarreries et des manifestations affectives incongrues au vu du contexte. Ce domaine regroupe aussi le déficit des fonctions exécutives ainsi que de l'attention, des défauts de la mémoire épisodique verbale et visuelle, ainsi que des altérations des capacités de résolution de problèmes, de la vitesse de traitement de l'information, et de la mémoire de travail. [15]. Ces déficits cognitifs seraient selon certains auteurs la composante centrale conditionnant le pronostic fonctionnel de la schizophrénie [16]. Un déficit de la cognition sociale, est aussi fréquemment retrouvé. Nos travaux se focalisant sur ce déficit, nous allons l'étendre plus en détails.

Le déficit de cognition sociale dans la schizophrénie

La cognition sociale est définie comme l'ensemble des opérations mentales qui soutiennent les interactions sociales et comprend donc l'ensemble des processus qui permettent de comprendre et d'agir avec autrui. Une littérature conséquente atteste du dysfonctionnement de la cognition sociale dans la schizophrénie [17–22].

La cognition sociale est même devenue un domaine prioritaire dans l'étude de la schizophrénie [23]. On retrouve cette dimension, même si légèrement travestie comme une caractéristique fondamentale de la schizophrénie dans le DSM-V [10]. Ainsi, autrui et donc son éventuelle interaction avec lui est présent tout au long des symptômes du spectre de la schizophrénie, tel est le cas pour les idées délirantes de persécution (i.e. la croyance que l'on peut être agressé, harcelé, etc. par un individu, une organisation ou d'autres groupes) ou encore les idées délirantes érotomaniaques (i.e. quand une personne croit à tort qu'une autre personne croit à tort qu'une autre personne l'aime). Plus directement encore, au sein même du chapitre sur la schizophrénie, il est directement stipulé que « certaines personnes souffrant de schizophrénie ont des déficits de cognition sociale, parmi lesquelles des déficits dans la capacité à comprendre les intentions des autres personnes [i.e. la Théorie de l'esprit: ToM] ». Toujours dans le DSM-V, au niveau du titre secondaire, « retentissement fonctionnel de la schizophrénie », la cognition sociale est de nouveau présente, via des « dysfonctionnements

significatifs sur les plans social et professionnel » entravant « les progrès scolaires et le maintien de l'emploi » et qui « en particulier pour les hommes » empêche mariage et contacts sociaux en dehors de leur famille. Cette difficulté à s'inscrire dans des relations de couple est chiffrée à 17%, 17% des patients seulement vivent en couple [24].

La cognition sociale est multidimensionnelle [17]. De manière générale, cinq composantes de la cognition sociale seraient impactées dans la schizophrénie [17,22,25,26]. 1) La perception des émotions, c'est-à-dire la capacité à inférer les informations émotionnelles à partir des expressions faciales ou vocales ; 2) la ToM, définie comme la capacité à détecter/attribuer les états mentaux d'une autre personne et de soi-même ; 3) Le style attributionnel, c'est-à-dire la manière dont on explique les causes des événements positifs et négatifs de la vie ; 4) La perception sociale, permettant d'identifier les rôles sociaux, leurs règles et de tenir compte du contexte ; 5) Les connaissances sociales, le support des processus de la composante 4.

Ces troubles cognitifs sont fortement corrélés aux symptômes négatifs et à la désorganisation [27]. Aussi, Lin et ses collègues [28] ont mis en évidence que les symptômes négatifs jouent un rôle de médiation entre la neurocognition et la cognition sociale, et qu'ils contribuent plus fortement au retentissement fonctionnel de la pathologie.

De manière générale, la cognition sociale pourrait contribuer à la fois à la genèse et au maintien de certains symptômes de la schizophrénie. Les altérations de la cognition sociale pourraient en effet d'une part favoriser un sentiment d'insécurité, pouvant concourir à la construction d'idées délirantes et de persécution (plutôt les symptômes positifs) et d'autre part à un appauvrissement des relations, soit par désintérêt (anhédonie, émoussement affectif) ou d'un retrait social plus actif (fuir des persécuteurs imaginaires). Par ailleurs, une étude a démontré que les symptômes négatifs sont significativement associés aux déficits touchant les dimensions de la ToM [29]. Bora et ses collègues [30] ont quant à eux, démontré que le déficit de ToM est un indicateur majeur, avec la durée de l'évolution du trouble, des difficultés sociales des patients, faisant de la ToM le principal prédicteur concernant ces capacités. En outre, cette dimension est associée à une qualité de vie et une rémission des patients moins bonnes [31,32]. La ToM est donc un facteur pertinent à cibler afin d'améliorer les compétences et le fonctionnement social des personnes souffrant de schizophrénie [33], c'est ce pourquoi une de nos études se concentrera sur cette dimension (**chapitre 3**, cf. p77).

EPIDEMIOLOGIE DE LA SCHIZOPHRENIE ET PRONOSTIC

Tordons ici quelques mythes de la schizophrénie. En désordre, que cette affection touche autant les hommes que les femmes, que sa prévalence vie-entière est de 1% ou bien encore la croyance dogmatique que l'incidence de la schizophrénie varie peu selon les sites géographiques.

Epidémiologie descriptive

Incidence

La schizophrénie est une pathologie fréquente. Dans le monde, son incidence annuelle est estimée à la valeur médiane de 15.2/100 000, mais cette valeur n'est bien que la médiane de rang allant de 7.7 à 43 [34]. Cette variation importante est due à la différence d'incidence entre les différents sites étudiés, ainsi même si ubiquitaire ce trouble est plus élevé dans les milieux urbains que dans les zones rurales.

En ce qui concerne le sexe, il est montré que les hommes sont plus touchés que les femmes, avec un ratio médian de 1.4 [34].

Prévalence

La schizophrénie touche plus de 21 millions de personnes dans le monde, environ 12 millions d'hommes et 9 millions de femmes [34,35]. Toujours à l'échelle mondiale et en terme de médiane, sa prévalence instantanée est de 4.6 pour 1000, sa prévalence sur une période de 12 mois de 3.3 pour 1000, sa prévalence vie-entière de 4 pour 1000 et son risque moyen sur la vie entière est de 7.2 pour 1000 [34].

Mortalité

Le risque de mourir prématurément est 2.6 fois plus élevé pour les sujets atteints de schizophrénie que dans l'ensemble de la population [34], risque expliqué par les comorbidités physiques, cardiovasculaires, métaboliques ou infectieuses inhérentes au trouble [34]. L'espérance de vie des patients schizophrènes est ainsi réduite de 10 à 20 ans [1].

A notre connaissance, il n'y a pas de publication épidémiologique récente en France. Les résultats d'une étude sur les psychoses retrouvent une incidence variant entre 17.2/100 000 sur un site rural et 36.02/100 000 dans une région fortement urbanisée [36] (avec une prévalence de 4.60/1000 pour cette dernière région [37]), reproduisant l'observation classique d'une incidence plus importante en milieu urbain [34]. Selon un entretien avec le Pr Andrei Szöke, auteur principal des études épidémiologiques en France, la plupart des patients prévalant son étude de 2015 correspondent à un diagnostic de schizophrénie (il met en garde cependant des diagnostics encore incertains entre troubles schizophréniques et schizo-affectifs), donc en extrapolant ses données et celles des données internationales, on peut estimer qu'en France environ 307 326 (selon [37]) à 481 032 (selon [34]) personnes souffrent de schizophrénie.

Epidémiologie analytique

Seront résumés ici les principaux facteurs de risques environnementaux susceptibles dans la schizophrénie depuis l'article d'Owen et ses collègues [1]. Les risques génétiques ne seront pas déployés (on renverra les lecteurs à l'appendice de l'article d'Owen pour une revue détaillée). D'abord durant la grossesse : ces facteurs incluent un stress maternel, une infection maternelle, une déficience nutritionnelle, un retard de croissance intra-utérin et des complications lors de la grossesse et/ou de la naissance. Des facteurs socio-économiques, des traumatismes durant l'enfance et l'immigration sont aussi corrélés à la schizophrénie. En outre, un taux élevé de schizophrénie a été reporté chez des personnes nées à la fin de l'hiver ou au début du printemps, chez les personnes nées ou élevées dans les milieux urbains ainsi que chez les personnes ayant des pères relativement âgés (de 40 ans ou plus) ou au contraire chez les jeunes parents (<20 ans). La prise de cannabis à l'adolescence, en particulier l'utilisation abusive de composés à haute teneur en tétrahydrocannabinol, des blessures à la tête, l'épilepsie, les maladies auto-immunes et des infections graves ont aussi été associés à un risque accru de développer une schizophrénie.

Histoire naturelle de la schizophrénie

Schématiquement (cf. Figure 1), l'évolution de la schizophrénie se compose tout d'abord d'une *phase prémorbide* au cours de laquelle peuvent s'observer des troubles cognitifs moteurs et sociaux. Puis survient une *phase prodromique* qui peut durer plusieurs années au cours de laquelle des symptômes d'abord peu spécifiques émergent

progressivement : troubles de la concentration, perte de motivation, humeur dépressive, troubles du sommeil, anxiété, irritabilité, détérioration du fonctionnement social ; ainsi que des symptômes psychotiques de faible intensité (idées de référence, anomalies perceptives, croyances étranges, ...). Ensuite, survient le *premier épisode* qui correspond aux critères diagnostiques marquant l'entrée dans la schizophrénie. Les premières années de la maladie sont souvent marquées par la répétition d'épisodes psychotiques avec une récupération fonctionnelle de moins en moins bonne et une détérioration progressive des facultés cognitives [38]. Par la suite, au bout de plusieurs années d'évolution survient une *phase de plateau* caractérisée par la prédominance de symptômes négatifs.

Entre chaque phase, il peut y avoir des degrés variables de récupération/rémission chez un grand nombre de patients atteints, en fonction des moyens mis en œuvre pour leur santé [38,39]. Ainsi, il a été montré une bonne issue (*outcome*) de la maladie dans près de 20 à 50% des cas, malgré le besoin de soutien continu pour les patients prodigués par les services médicaux et/ou leurs proches [40]. Soutiens nécessaires dus à la persistance des symptômes négatifs, les empêchant souvent de pouvoir travailler (80 à 90 % des patients schizophrènes dans le monde ne travaillent pas [1] ; de même écho, seulement 11.5% des SZ en France surviennent à leurs besoins uniquement par le travail [41]).

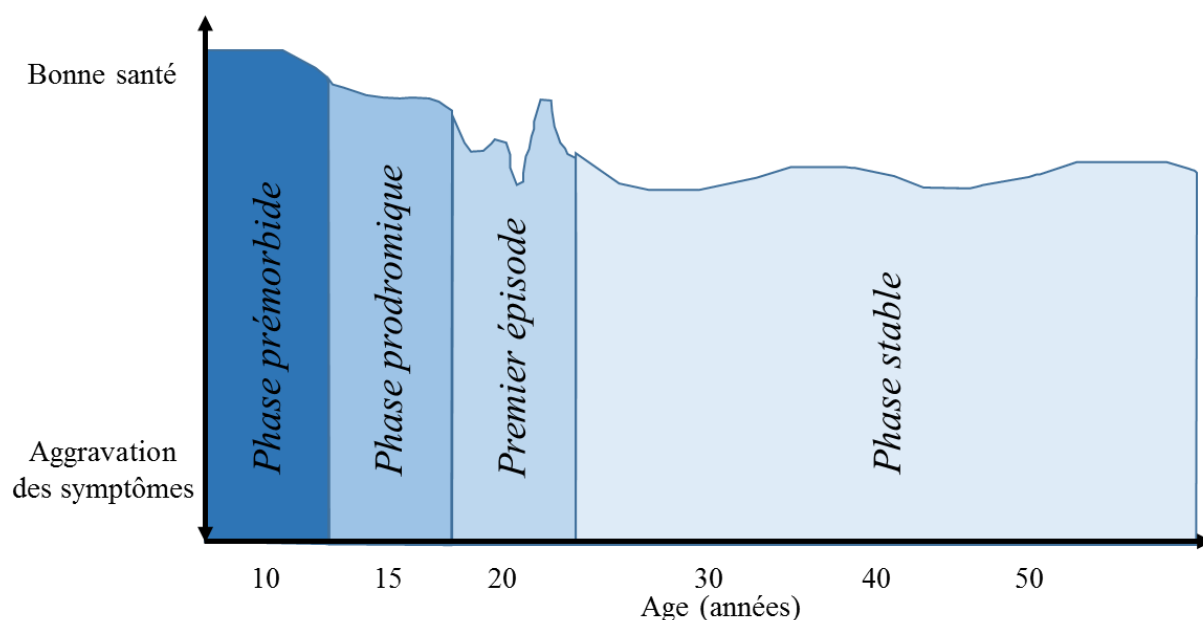


Figure 1 | Evolution possible de la schizophrénie, d'après [20].

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Trois grands courants pathogéniques cherchent à expliquer la schizophrénie : la première, d'inspiration psychanalytique, soutient la thèse d'une causalité psychique de la maladie (tournée vers le sujet et son entourage). La seconde, du mouvement antipsychiatrique ne voit pas la schizophrénie comme un trouble en soi, mais une forme individuelle de réponse à une pression sociale. La troisième opte pour une causalité organique (tournée vers le comportemental et les dérèglements biologiques). C'est cette dernière qui fait l'objet d'un large consensus international et rayonnera tout au long de cette thèse.

La schizophrénie est un trouble ubiquitaire issu d'une complexe interaction entre des facteurs de risques génétiques et environnementaux, mais on peut dès lors se demander quels sont les processus responsables de la survenue de ce trouble. Ce trouble serait la résultante d'une cascade d'évènements au cours du développement jusqu'au début de l'adolescence [16] qui influence le développement précoce du cerveau et sa trajectoire d'adaptation biologique aux expériences de la vie.

Le trouble s'installe sur un terrain génétique prédisposé impliquant de nombreux gènes en lien avec le développement fœtal, suggérant que la génétique de la schizophrénie est au moins en partie la génétique du développement du cerveau [42]. Une complication obstétricale (facteurs viraux, immunitaires, carenciels, stress maternel chronique, ...) provoquerait une perturbation précoce troublant la maturation cérébrale, cette dernière se poursuivant ensuite normalement pendant l'enfance, jusqu'au nouveau désordre cognitif arrivant au début de la puberté très certainement par un stress de l'environnement [16]. Une des premières hypothèses physiopathologiques sous-tendant cette étiopathologie a historiquement été expliquée par l'hypothèse dopaminergique (au niveau des récepteurs dopaminergiques D2, lieu notamment cible des antipsychotiques [43,44]). Ce modèle est d'abord supporté par l'observation de l'action de molécules psychotomimétiques (amphétamines) mimant les symptômes psychotiques courant de la schizophrénie. Cette hypothèse est peu à peu complétée de l'hypothèse de l'hypofonction des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDAr), les NMDAr étant les récepteurs principaux des synapses excitatrices et accueillant comme ligand le glutamate (Glu). La schizophrénie est cependant plus complexe qu'une simple hypofonction des NMDAr, et à ce titre Schwartz et ses collègues proposent une élégante théorie reliant les voies dopaminergiques et glutamatergiques expliquant la triade

symptomatologique de la schizophrénie [45]. Plus spécifiquement, le dysfonctionnement des NMDAr provoquerait une réduction de l'excitation des interneurons inhibiteurs GABAergiques (GABA : acide γ -aminobutyrique) provoquant à leur tour une désinhibition des neurones pyramidaux glutamatergiques aboutissant à la fois, à l'hyperfonction du système dopaminergique mésolimbique provoquant les symptômes positifs, et également à l'hypofonction du système dopaminergique mésocortical se traduisant par des symptômes négatifs et des difficultés cognitives. Ainsi l'hypothèse de l'hypofonction des NMDAr serait le point de départ des voies neuronales qui modifient les voies dopaminergiques impliquées dans la génération de symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie postulée par l'hypothèse dopaminergique. Ce modèle expliquerait en plus par la quantité excessive de glutamate, devenant alors excitotoxique, les dommages qu'il causerait à son tour sur le cerveau des patients et donc sur leur volume cérébral [46].

Déficits neurométaboliques dans la schizophrénie

Les hypothèses physiopathologiques de la schizophrénie [45] ont été enrichies par les études spectroscopiques dressant un portrait de ces modifications métaboliques. Au cours des dernières décennies, il y a eu de nombreuses études de spectroscopie par résonance magnétique du proton ($^1\text{H-MRS}$) comparant les groupes de SZ et HC. Nous les résumerons au travers de cinq méta-analyses [47–50] et de la plus grande étude de $^1\text{H-MRSI}$ (I pour *Imaging*, soit une $^1\text{H-MRS}$ poly voxels) dans la schizophrénie réalisée à ce jour [51]. Les résultats sont regroupés dans le tableau en Annexe 5, selon quatre régions cérébrales pertinentes. Ces études se sont focalisées sur l'hémisphère gauche, hémisphère plus largement examiné que son homologue dans les études $^1\text{H-MRS}$.

Les travaux de notre équipe [52,53] vont dans le sens des résultats de méta-analyses [48,49] sur l'existence d'une réduction du NAA dans l'hippocampe, le thalamus, les lobes frontaux et les ganglions de la base, sans différence de concentrations entre les substances grise et blanche, et indépendamment du stade de la maladie.

Les méta-analyses portant sur le glutamate et apparentés présentent des résultats assez hétérogènes. Les niveaux de ces métabolites variant en fonction de l'âge des patients, de la phase de la maladie ainsi que de la médication. Il semblerait cependant qu'il y ait une augmentation de la glutamine ainsi qu'une réduction du taux de glutamate au niveau des régions frontales médianes chez les patients chroniques [49]. Ce désordre glutamatergique

serait plus évident en début de maladie ou chez des patients non médicamenteux [47,54,55], puis il serait abasé par les antipsychotiques, excepté au niveau du cortex frontal dorso-médian [51]. Le glutamate, lorsqu'il est retrouvé élevé au niveau du cortex cingulaire antérieur, pourrait être un biomarqueur potentiel de la résistance aux antipsychotiques (hors clozapine) [56]. Plus récemment, Merritt et ses collègues [47] ont montré qu'il existe chez les SZ une élévation importante du glutamate au niveau de la WM du lobe frontal gauche et des ganglions de la base ainsi que de la glutamine dans le thalamus. Les individus à haut risque de développer une schizophrénie montreraient quant à eux une élévation du glutamate total (Glx) au niveau du cortex frontal médian. De manière intéressante, il a aussi été montré au niveau du cortex occipital, un taux de glutamate réduit chez les SZ et chez leurs apparentés de premier degré par rapport à des HC, suggérant que cette altération glutamatergique serait associée à une susceptibilité génétique de développer une schizophrénie [57]. D'autres études devront donc chercher à confirmer le rôle de marqueur potentiel du glutamate dans la schizophrénie.

La méta-analyse [48] qui a examiné la créatine totale au niveau frontal, hippocampique, du thalamus et des ganglions de la base n'a pas trouvé de différence de concentration entre les SZ et HC. Ce travail est conforté par la plus grande étude réalisée à ce jour en ¹H-MRSI [51], comportant 104 SZ et 97 HC.

Peu d'études ont examiné le GABA dans la schizophrénie, les résultats étant hétérogènes ; aucune différence n'est retrouvée entre SZ et HC [50]. Cependant, Thakkar et ses collègues [57] ont montré au niveau occipital que les SZ présentaient une diminution du GABA par rapport à leurs apparentés du premier degré et à des sujets non-apparentés contrôles, suggérant une altération du système GABAergique dans la schizophrénie.

Plusieurs théories récentes tentent de combler l'écart entre ces altérations biologiques et les expériences réelles rapportées par les patients. Une d'entre elles est basée sur le fait que les neurones du système dopaminergique déclenchent une réponse anormale lors d'une nouvelle situation dans un environnement. La dopamine ainsi libérée conduit à un changement d'attention et de comportement vers cette situation nouvelle, qui devient alors et par excès, « trop » pertinente et « trop » saillante (dans le sens qu'elle se démarque des autres). Cette activation du système dopaminergique menant à une attribution aberrante de la

saillance portée aux objets, aux personnes et aux actions, le patient fait alors un effort pour interpréter ces expériences aberrantes et construit une explication vraisemblablement plausible de la situation, mais conduisant à la construction du symptôme psychotique [6,40].

Il est ainsi concevable que la schizophrénie ne soit pas une maladie en soi, mais un état de maturation du cerveau avec un pattern particulier, qui développe alors des réponses aberrantes aux expériences émergentes de la vie et qui pour diverses raisons génétiques et environnementales se manifeste pour près de 7.2 pour 1000 personnes. Nous allons maintenant présenter les principaux traitements possibles de ce trouble.

2. TRAITEMENTS POSSIBLE DE LA SCHIZOPHRENIE

A ce jour, il existe trois grands types de thérapeutiques de la schizophrénie: les traitements pharmacologiques, la réhabilitation psychosociale et les techniques de stimulation cérébrale.

LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

La première molécule fixant la naissance de la pharmacothérapie de la schizophrénie est due à une découverte fortuite, c'est celle de la chlorpromazine et de ses effets soulageant les hallucinations des patients psychotiques [58]. Depuis de nombreuses molécules dites neuroleptiques (de l'invention de Delay et Deniker) puis antipsychotiques ont été développées avec pour point commun d'être impliquées dans la neurotransmission dopaminergique, plus spécifiquement d'être antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (cf. Tableau 1). D'ailleurs, c'est en constatant cette action sur le circuit dopaminergique conjugué à la constatation que les médicaments libérant de la dopamine provoquent des hallucinations que Van Rossum a été le premier à proposer explicitement «une hypothèse dopaminergique de la

schizophrénie» qui incriminait les voies dopaminergiques hyperactivées [43], depuis plusieurs fois démontrée [44].

La chlorpromazine a été le point de départ du développement de nombreux autres médicaments conçus pour traiter la schizophrénie et imitant son mécanisme d'action sur les récepteurs D2. L'halopéridol en est un exemple des plus importants parmi les antipsychotiques [59]. Une date clé dans les traitements pharmaceutiques de la schizophrénie a été la synthèse de l'agent «atypique» qu'est la Clozapine [60]. Médicament lancé en 1971 en Europe puis enlevé du marché pour agranulocytose et enfin rétabli en 1989, il se lie à la fois avec les récepteurs dopaminergiques (moins prononcé sur le D2 que les autres agents antipsychotiques), sérotoninergiques, histaminique ou encore muscarinique [61]. Il serait efficace sur près de 60 % des traitements résistants [1], mais possède de lourds effets secondaires et un risque élevé de complication [62]. Dans la lignée des antipsychotiques, l'Amisulpride est aussi un des plus employés [63].

D'autres molécules ont ensuite été créées à la suite de l'invention de la Clozapine, cherchant à mimer son mécanisme d'action sur la clinique mais en empêchant ses effets secondaires sur le métabolisme (e.g. prise de poids). C'est l'émergence des Antipsychotiques de Seconde Génération (ASG) agissant sur une palette de sites reconnue par le complexe récepteur-ligand de la Clozapine (cf. Tableau 1), mais jamais de manière aussi importante. Le premier d'entre eux étant le Risperidone [64] et agissant principalement sur les récepteurs dopaminergiques (D1 à D4) et sérotoninergiques (5-HT_{2A/2C}, 5-HT₇). Ont ensuite été inventés dans la lignée, l'Olanzapine et la Quetiapine avec des mécanismes mimant la Risperidone. Le Ziprasidone en est un autre écho, avec des propriétés agonistes pour le récepteur 5-HT_{1A} plus prononcées [61].

Dans le courant de l'année 2002 a été commercialisé l'Aripiprazole, son profil (partiel agoniste de D2) lui permettant de stabiliser la transmission dopaminergique. Sa posologie est délicate (activation trop conséquente de D2), mais il possède moins d'effets secondaires sur la motricité et le risque de prise de poids que la Clozapine [65].

Le ASG sur le marché est la Lurasidone, un antipsychotique multi-sites (récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques) permettant une amélioration cognitive et la diminution des effets secondaires moteurs [65].

Ces molécules par rapport à des placebos ont montré leur efficacité sur les symptômes positifs, et restent la base du traitement thérapeutique de la schizophrénie. Pour les patients à traitement résistant, les preuves tendent à l'utilisation de la Clozapine avec des doses au-dessus de 400 mg/jour [42], et pour ceux réfractaires à la Clozapine, d'utiliser des stratégies d'augmentation (Pour tableau résumant les drogues avec preuves d'efficacité dans l'amélioration des symptômes de la schizophrénie : tableau 2 de [42]). Chez certains patients cependant, les symptômes positifs, notamment les idées délirantes et les hallucinations, sont encore insuffisamment contrôlés par le traitement médicamenteux et des approches en terme de thérapie cognitivo-comportementale ont été développées. Elles partent du principe que des biais cognitifs participent à l'émergence des symptômes psychotiques et qu'il est possible d'apprendre aux patients à appréhender les symptômes de la maladie de manière rationnelle et ainsi à mieux y faire face (pour revue : [66]).

<i>Agent autorisé</i>	<i>Mécanisme d'action majeur</i>	<i>Année d'introduction</i>
Chlorpromazine	Antagoniste de D1 à D4, 5-HT2A/2C, histamine H1, α 1-AR et des récepteurs muscariniques.	1952
Haloperidol	Antagoniste de D1 à D4, 5-HT2A (faiblement) et des récepteurs α 1-AR. Ligand des sites sigma1 du réticulum endoplasmique	1957
Clozapine	Antagoniste de D1 à D4, 5-HT2A/2C, 5-HT6/7, α 1-AR, α 2-AR (modérément), les récepteurs histamine H1 et muscarinique M1/M2. Partiel agoniste du récepteur 5-HT1A et M4. Modulateur des transmissions glutamatergiques et Gabaergiques.	1971 (1989)
Amisulpride	Antagoniste de D2, D3 et potentiellement des récepteurs 5-HT7.	1992
Risperidone	Antagoniste de D1 à D4, 5-HT2A/2C, 5-HT7, α 1-AR, α 2-AR et des récepteurs histaminiques H1.	1994
Olanzapine	Antagoniste de D1 à D4, 5-HT2A/2C, 5-HT6/7, histamine H1, α 1-AR et des récepteurs muscariniques.	1996
Quetiapine	Antagoniste de D1 à D4 (faiblement), 5-HT2A/2C, α 1-AR, H1 et des récepteurs muscariniques.	1997
Ziprasidone	Antagoniste de D1 à D4, 5-HT2A/2C, 5-HT6/7 (modestement) et des récepteurs histamine H1. partiel agoniste des récepteurs 5-HT1A.	2001
Aripiprazole	Partiel agoniste de D2, D3 et 5-HT1A. Antagoniste de 5-HT2A/C/7.	2002
Lurasidone	Antagoniste des récepteurs D2, D3, 5-HT2A, 5-HT7 et α 2-AR. Partiel antagoniste de 5-HT1A.	2013

Noms génériques des médicaments. Seuls sont présentés, les médicaments ici sont ceux autorisés aux états-unis et dans l'ensemble de l'union européenne. D, récepteur dopaminergique; AR, récepteur adrénergique; 5-HT, récepteur 5-hydroxytryptamine (sérotoninergique); H: récepteur histaminique. D'après (Millan, Goodwin, Meyer-Lindenberg, & Ove Ögren, 2015).

Tableau 1 | Mécanisme d'action des principaux antipsychotiques utilisés dans la schizophrénie

L'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes négatifs et les troubles cognitifs

est modérée [1,67]. Or on rappelle que se sont ces symptômes qui handicapent le plus la vie sociale des patients [68]. Aussi, un certain nombre de molécules sont actuellement en cours de développement afin d'avoir une meilleure action sur la dimension négative et sur la cognition (pour revue : [69]). Ainsi, bien que la pharmacothérapie reste le principal traitement de la schizophrénie, l'intégration de soutiens cognitifs et psycho-sociaux à ces antipsychotiques est une manière efficace de remédier aux symptômes cognitifs et négatifs de la schizophrénie [1].

LA REHABILITATION PSYCHOSOCIALE

La réhabilitation psychosociale regroupe les stratégies qui ont pour objectif de promouvoir un fonctionnement individuel et autonome dans la société des personnes atteintes de troubles psychiques [70]. On peut citer comme exemple les approches centrées sur l'acquisition et l'entraînement d'habiletés (*skills training*), ces approches ciblent le développement des habiletés de fonctionnement autonome dans la vie quotidienne et permettent d'améliorer l'insight et la récupération fonctionnelle des patients souffrant de schizophrénie [71]. Ces résultats sont corrélés à des modulations du fonctionnement du réseau cérébral au repos et de l'amygdale [72]. Les approches centrées sur l'intégration dans le milieu de vie et de reprise d'activité, comme par exemple le travail (*vocational rehabilitation*), permettent également d'observer une amélioration de l'insight et du fonctionnement social des patients souffrant de schizophrénie [73–75]. On peut également citer les stratégies psycho-éducatives dispensées à une famille ou à un groupe de familles, avec ou sans la présence de la personne atteinte de troubles mentaux comme le programme PROFAMILLE [76].

La remédiation cognitive est un traitement ciblant les dysfonctionnements cognitifs chez les personnes atteintes de schizophrénie [77]. Elles cherchent à restaurer les fonctions cognitives altérées ou à proposer des stratégies compensatoires pour pallier à ces déficits. Plusieurs programmes de remédiation ont été développés (pour revue : [78]) qui permettent de ré-entraîner de manière efficace le traitement de l'information, la mémoire, l'attention ou encore la planification, avec des effets collatéraux aussi bien sur les symptômes positifs [27,79] que négatifs [77]. Les résultats actuels suggèrent que la remédiation cognitive améliorerait la cognition des patients souffrant de schizophrénie via la modulation de l'activation des lobes frontaux et pariétaux [80].

Les thérapies cognitive et comportementale (TCC) permettent de modifier les croyances ou pensées d'une part en enseignant le lien entre les perceptions, les croyances et les réactions émotionnelles et comportementales qui en résultent [81]. D'autre part, elles visent à ce que l'individu développe ses propres stratégies d'adaptation afin de faire face aux symptômes et aux stressors de la vie quotidienne. Les TCC sont les psychothérapies qui ont obtenu le plus haut niveau de preuve dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie et les seules psychothérapies faisant l'objet de recommandations internationales pour le traitement de ses patients [82].

LES TECHNIQUES DE STIMULATION CEREBRALE

Enfin, les techniques de stimulation cérébrale et en particulier la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (Pour revue sur l'ensemble des techniques de stimulation utilisées dans la schizophrénie : [83]). La stimulation magnétique transcrânienne (ou TMS de l'anglais *Transcranial Magnetic Stimulation*) est une technique électrophysiologique qui stimule de manière non invasive et sans douleur les propriétés dynamiques du cortex cérébral chez l'homme, elle a été introduite en 1985 par Barker [84]. Cette technique d'exploration de la dynamique cérébrale repose sur le principe de Faraday, elle consiste en l'application de variations rapides de champ magnétique par le biais d'une bobine de cuivre électrisée. Posée au contact du crâne, il se crée un champ électrique permettant une stimulation synchrone des populations de neurones corticaux. Le courant induit au niveau trans-synaptique dépolarise les membranes cellulaires provoquant l'ouverture des canaux voltage-dépendants et donc la libération d'un potentiel d'action et la libération de neuromédiateurs [85]. Il est ainsi possible en stimulant une région corticale d'interférer avec son fonctionnement cérébral sous-jacent, cela permettant d'établir un lien causal entre l'activité régionale visée et des modifications fonctionnelles ou comportementales.

Les premiers travaux utilisant un paradigme de stimulations répétées (rTMS) ont été publiés en 1991 [86]. Plusieurs protocoles de rTMS existent [87], avec pour base d'avoir plus de deux impulsions délivrées avec un intervalle de deux secondes ou moins. Entre les différents protocoles, la fréquence (trains continus ou intermittents d'impulsions magnétiques), la durée, le nombre d'impulsions, le nombre et la durée des intervalles entre les trains d'impulsions peuvent être modifiés pour produire des changements de l'excitabilité

corticale, persistant au-delà de la durée du stimulus. Ses effets thérapeutiques sont encore mal connus et protocoles dépendant, mais son mécanisme d'action semble influencer le débit sanguin cérébral, l'activité de certaines enzymes, l'expression de gènes et l'interaction entre structures corticales et sous corticales [88]. Son mécanisme d'action au niveau du cortex cérébral est encore peu clair, mais il est admis que la rTMS haute fréquence (≥ 5 Hertz : Hz) conduit à une augmentation à long terme de l'efficacité de la transmission inter-synaptique (Potentialisation à Long Terme; LTP), tandis que la rTMS basse fréquence (≤ 1 Hertz) conduit à une baisse de l'efficacité de la transmission inter-synaptique (Dépression à Long Terme; LTD). La rTMS serait donc excitatrice (menant à une LTP) ou inhibitrice (menant à une LTD) :

1. La rTMS excitatrice provoquerait la LTP. Cette dernière augmente le gain synaptique et peut persister pendant plusieurs jours, semaines ou mois. Son mécanisme moléculaire associé aux changements induits par TMS implique des récepteurs α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate (AMPA) et NMDA, situés sur la membrane postsynaptique, et notamment le glutamate. A l'état de repos, les récepteurs AMPA et NMDA sont couplés à un canal ionique. Au cours d'une stimulation haute fréquence, le glutamate se fixe sur le récepteur NMDA et provoque par dépolarisation de la membrane cellulaire (entrée d'ions sodium) le décrochage des ions magnésium ce qui permet une entrée plus massive d'ions calcium dans le neurone postsynaptique et l'activation de kinases [89], ceci induisant une LTP.

2. La rTMS inhibitrice provoquerait la LTD. La LTD se traduit par la réduction à long terme de ce gain synaptique. L'activation des récepteurs AMPA et NMDA est également impliquée dans la LTD mais d'une manière différente, c'est un flux lent d'ions calcium qui induit une LTD par l'activation en cascade de phosphatases [87].

Nous proposons ici de synthétiser l'intérêt thérapeutique de la rTMS en reprenant la triade symptomatique de la schizophrénie [11] (cf. chapitre : DIMENSIONS SYMPTOMATIQUES).

Dimension positive

La rTMS suscite un grand intérêt pour le traitement des hallucinations auditives résistantes aux traitements pharmacologiques depuis la publication par Hoffman et al. [90] d'une importante amélioration de la symptomatologie hallucinatoire grâce à cette technique.

Depuis, de nombreuses études cliniques ont fait l'objet d'articles, les premières méta-analyses les synthétisant trouvaient des tailles d'effet (d de Cohen) compris entre 0.76 et 1.04 [91,92]. Dans la méta-analyse la plus récente portant sur l'utilisation de la rTMS pour le traitement des AVH [93], la taille d'effet de l'efficacité de la rTMS contre traitement placebo est de 0.44. Elle augmente de seulement 0.01 point pour les patients atteints d'hallucinations auditives résistantes et de 0.19 (soit 0.63) si la rTMS est appliquée sur le cortex temporo-pariétal gauche à une fréquence de 1 Hz. Ainsi, la supériorité de la rTMS par rapport au placebo n'est pas encore clairement établie [94], l'importance du placebo étant même une importante source de biais d'efficacité thérapeutique [95].

Par ailleurs, toutes ces études concernent l'utilisation de la rTMS à basse fréquence (1 Hz). La rTMS à haute fréquence (20 Hz) a pourtant des résultats prometteurs : une première étude montre une réduction significative de la sévérité globale et de la fréquence des hallucinations auditives mais souffre de ne pas avoir de comparaison à un groupe avec traitement placebo [2]. Une autre étude montre une diminution des AVH dans le groupe de patients ayant reçu la rTMS active, contre un groupe placebo [96]. De même, les paradigmes de stimulation de type Thêta Burst [97] ont donné des résultats encourageants [98] même si contrastés dans d'autres études [99].

Dimension négative

La revue de la littérature retrouve actuellement quatre méta-analyses évaluant l'efficacité de la rTMS dans le traitement de la symptomatologie négative chez les patients schizophrènes [92,100–102] et deux revues [103,104]. La taille d'effet de traitement variant de 0.27 à 0.53, la conclusion de l'ensemble de ces méta-analyses est de même écho, malgré les différences méthodologiques entre les études cliniques (durée de l'étude, fréquence de stimulation, mesure de résultat, durée de la maladie), la rTMS est bénéfique, même si modérément, comme traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie.

Un essai contrôlé randomisé récent a montré une réponse bénéfique de près de 24 semaines pour le groupe actif par rapport au groupe contrôle [105], cependant une autre étude randomisée avec le plus large nombre de patients actuellement ($n=175$) n'a pas montré d'effet positif pour les patients déficitaires par rapport aux patients ayant une rTMS placebo [106]. Compte tenu des nombreux facteurs de variation inhérents à la rTMS, il est difficile de concilier les résultats de cette dernière méta-étude avec les méta-analyses et autres études

cliniques aujourd'hui publiées, mais il semblerait dès lors qu'il y ait une différence d'amélioration entre les études ouvertes et les études contrôlées avec une amélioration plus importante pour les études ouvertes [101].

Dimension cognitive

Peu d'études ont examiné les avantages de la rTMS sur la dimension cognitive de la schizophrénie. Ainsi, Curie et Nelson [107] reportent que seules 9 études ont montré une amélioration cognitive résultant d'un traitement de la rTMS. Cependant, la plus grande étude randomisée à ce jour réalisée sur la dimension cognitive (analysant la mémoire, l'exploration visuelle, la flexibilité cognitive, les réflexions abstraites et les fonctions exécutives) et ayant inclus 156 patients atteints de schizophrénie n'a pas montré de différences probantes entre le groupe actif et placebo de la rTMS haute fréquence (10Hz) appliqué au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral (CPDL) gauche pendant 3 semaines [108]. Aucune conclusion quant à l'efficacité du traitement ne peut donc encore être tirée en raison des résultats mitigés de la rTMS pour la cognition dans la schizophrénie.

Sur la base de cette synthèse des principaux résultats de la rTMS sur les dimensions symptomatologiques de la schizophrénie, nous concluons que l'utilisation de la rTMS a sa plus grande efficacité prouvée dans le traitement des hallucinations auditives. La fréquence et la gravité des hallucinations auditives, en particulier, peuvent être diminuées par stimulation du cortex temporo-pariétal gauche avec la rTMS à basse fréquence. Les résultats récents sur la rTMS à haute fréquence ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques [109]. La réduction des symptômes négatifs est encourageante étant donné le manque actuel d'options de traitement pour ces symptômes invalidants, mais cette efficacité reste encore à certifier en multipliant les études cliniques ainsi qu'en rigidifiant un protocole type. La réduction des symptômes cognitifs semble plus mitigée et justifie des études plus approfondies de l'efficacité de la rTMS sur cette dimension [110], ou bien encore d'augmenter son effet en l'utilisant en synergie avec d'autres types de traitements [107].

L'origine du changement clinique, qu'il soit dû à un traitement actif ou par placebo trouve son épicycle organique dans le cerveau, nous cherchons ci-dessous au travers d'une revue de la littérature à montrer quels sont les changements cérébraux provoqués par l'impact de la TMS sur le cerveau de patients atteints de schizophrénie.

3. TMS ET NEUROIMAGERIE DANS LA SCHIZOPHRENIE

MODIFICATIONS METABOLIQUES ET FONCTIONNELLES

Un aspect particulièrement attrayant de combiner la TMS avec des techniques d'imagerie est qu'il devient possible d'obtenir des mesures physiologiques et objectives des effets de la TMS, plutôt que des performances comportementales plus subjectives sur des tâches cognitives ou motrices. Cela minimise l'impact de facteurs tels que la motivation, l'attention, l'anxiété, ou la capacité cognitive connus pour être altérés dans la schizophrénie.

Les modifications métaboliques

La ¹H-MRS permet de mesurer les concentrations de neurotransmetteurs dans une région d'intérêt du cerveau. Alors qu'il a été montré que la rTMS modulait, en fonction de son protocole (inhibition, excitation), la concentration métabolique de certains neurotransmetteurs (GABA et Glutamate : [111,112] ; Glutamate/glutamine : [113]), rares sont les études dans la schizophrénie utilisant la combinaison de rTMS et de ¹H-MRS. A notre connaissance, il n'en existe à ce jour que deux.

La première, est un cas clinique, sur un patient atteint de schizophrénie avec symptômes négatifs prédominants [114]. Le traitement a consisté en vingt sessions de stimulation TBSi (990 stimuli/session, 33 trains de 2 secondes (s), avec 8s d'intervalles entre chaque train) au niveau du CPDL gauche. Bien que le traitement n'ait pas amélioré la symptomatologie du patient, deux semaines de traitement ont suffi pour augmenter le rapport Glutamate total/créatine au niveau du CPDL gauche (+73%), niveau maintenu trois mois après la stimulation. Un résultat semblable est retrouvé au niveau de l'hippocampe gauche, bien que l'effet persiste moins longtemps.

La seconde étude concerne aussi la schizophrénie déficitaire, mais est plus conséquente (n=24 SZ) [115]. Cette étude randomisée, avec stimulation de rTMS au niveau du CPDL de manière bilatérale (10Hz, train de 10s intervalle de 50s) ne trouve pas non plus d'effet sur les symptômes négatifs, mais a observé une augmentation du glutamate total dans

le groupe actif (n=11) tandis qu'une diminution est observée dans le groupe avec traitement placebo (n=13).

Dans cet élan, nous avons proposé un traitement par rTMS, sous forme d'un paradigme de stimulation en TBSi, dans une population de patients schizophrènes présentant des symptômes négatifs et/ou des troubles de la cognition sociale, les résultats seront présentés dans le **chapitre 3** (cf. p77).

Les modifications fonctionnelles

La TMS connaît un essor nouveau via sa combinaison avec la neuroimagerie. En reprenant les définitions de Sack et Linden [116], sont utilisés les termes de combinaison *synchronisée* lorsque la TMS est produite avec des mesures de neuroimagerie simultanée (PET : [117], SPECT, fMRI : [118], EEG : [119]) et de combinaison *expérimentale* lorsque la TMS est utilisée dans une expérience nécessitant des séances de TMS et d'imagerie distinctes avec le même paradigme. A notre connaissance, dans l'étude de la schizophrénie l'ensemble des recherches utilisant cette combinaison est *expérimentale*, et ce afin de regarder l'efficacité de la TMS comme traitement. Les études étant encore peu fréquentes et méthodologiquement trop éparées, nous ferons plutôt qu'une méta-analyse une revue des principaux résultats de la littérature en complétant celle déjà initiée par Kani et ses collègues [120]. Cette revue de l'effet de la TMS sur l'activité cérébrale des SZ tiendra compte des dimensions symptomatologiques de la schizophrénie [11].

Les effets de la TMS sur l'activité cérébrale et les symptômes positifs

Fitzgerald et ses collègues [121] ont examiné les effets de la rTMS sur l'activité cérébrale dans les régions liées au traitement du langage (cortex temporo-pariétal) chez trois patients présentant des AVH résistantes. Les patients ont été scannés à deux reprises, tout d'abord deux jours avant le traitement magnétique puis un jour après ce dernier fini, au cours d'une tâche de génération de mots permettant d'activer les régions auditives primaires et secondaires. Le jour de la dernière stimulation, les chercheurs ont constaté une réduction de la gravité de l'hallucination pour l'ensemble des patients et ont constaté une activation accrue dans le cortex temporo-pariétal gauche (gyrus angulaire gauche), le gyrus pariétal supérieur gauche, le gyrus pariétal inférieur gauche et le cortex frontal précentral gauche. Notre équipe a aussi conduit une étude qui visait à étudier au moyen de l'IRMf la modulation par rTMS des activations de la partie postérieure du gyrus temporal supérieur (STG) gauche, région

impliquée dans l'émergence des AVH [122]. Cependant aucune modulation imputable à la stimulation n'a été trouvée sur l'activation de cette région après 15 jours de traitement. Giesel et ses collègues [123] ont fait une étude «état» de l'AVH résistante (s'opposant à une étude «trait» comme celle par exemple de [121]), visant à comprendre ce qui se passe dans le cerveau lorsque qu'un sujet fait l'expérience directe d'une AVH, soit afin de connaître l'activité fonctionnelle perhallucinatoire (pour article synthétisant les procédures de capture hallucinatoire en IRMf, voir [124]). Ils ont montré une amélioration du symptôme hallucinatoire (via AHRS- *Auditory Hallucinations Rating Scale*) après quatre semaines de traitement rTMS (1 Hz), ainsi qu'une diminution de l'activité des aires auditives primaires.

Récemment, Kindler et ses collaborateurs [125] ont mesuré les effets de la rTMS sur l'activité cérébrale via une technique de perfusion cérébrale (*pseudocontinuous magnetic resonance-arterial spin labeling* : PCASL). Trente patients atteints d'AVH résistantes ont été assignés de manière randomisée à soit recevoir la rTMS au niveau du cortex temporo-pariétal gauche, soit à recevoir une thérapie pharmaceutique classique. Deux IRMf (un jour avant et après stimulation) avec tâche de traitement du langage ont été réalisées afin d'observer l'effet du traitement rTMS. Les chercheurs ont constaté une diminution du flux sanguin cérébral dans le cortex auditif primaire gauche, la région de Broca et dans le gyrus cingulaire. L'activation au niveau du cortex auditif primaire étant corrélée avec l'amélioration des symptômes cliniques.

En ^{18}F FDG PET (*18 fluorodésoxyglucose Positron Emission Tomography*), un traitement de dix semaines à raison de 20 min par jour de rTMS (0.9 Hz) focalisé sur le cortex temporo-pariétal gauche chez douze SZ souffrant d'AVH résistantes a montré qu'une diminution du métabolisme cérébral dans la région temporale ipsilatérale à la position de la bobine TMS (tel que le cortex temporo-pariétal gauche, les gyri temporaux supérieurs et inférieurs gauches et l'insula) accompagnait l'amélioration de symptômes positifs (via la PANSS- *Positive And Negative Syndrome Scale* [126] et AHRS [127]) [128]. Un résultat proche dans l'étude de cas, aussi sous PET, de Langguth et ses collègues [129], a été retrouvé : ils ont montré après deux et cinq semaines, une diminution de l'activité du cortex auditif gauche après stimulation du cortex temporal gauche guidée par neuronavigation.

Autre zone de stimulation, le CPDL droit, stimulé pendant une période vingt jours par rTMS à 20 Hz sur un sujet SZ ayant des AVH résistantes. Une SPECT (*single photon emission computed tomography*) a été réalisée avant et six semaines après traitement. Cette

dernière a permis une amélioration clinique (coopération, humeur, ...) du patient mais rien de mélioratif concernant les hallucinations. Une amélioration de la perfusion cérébrale a également été montrée aux niveaux des régions droites frontales, inféro-frontales et du thalamus gauche, régions qu'ils soupçonneraient responsables du meilleur état du patient [130].

Sur l'étude d'un cas de schizophrénie précoce (11 ans), un traitement de rTMS (1 Hz) sur la jonction temporo-pariétale (TPJ) gauche a aussi montré une réduction significative de la fréquence et la force des épisodes hallucinatoires (selon l'AHRS) [131] avec une resynchronisation (normalisation) du décours temporel de *Blood oxygen level dependent* (BOLD) sur cette dernière zone par rapport à douze adultes sains.

Connectivité fonctionnelle (FC) et AVH

Vercammen et ses collègues [132] ont étudié les effets de la rTMS basse fréquence (1 Hz durant 6 jours) sur la FC dans les régions cérébrales liées aux AVH. Dix-huit patients atteints d'AVH résistantes ont passé des IRMf de repos et neuf ont reçu le traitement au niveau de la TPJ gauche. Deux jours après la rTMS, aucune différence significative n'a été observée au niveau de la connectivité du réseau putatif des AVH et des TPJ bilatéraux (analysée en régions graines), cependant une augmentation de la connectivité entre la TPJ et l'insula droite a été retrouvée, sans pour autant être corrélée à l'amélioration des AVH retrouvées.

Une équipe de recherche a elle stimulé, avec branche placebo, la TPJ gauche ou bilatérale, durant 10 jours par rTMS à 1 Hz pour chercher à améliorer les AVH résistantes chez vingt-quatre sujets SZ [133]. Ils ont cherché à montrer les changements neuronaux induits par la rTMS durant une tâche de discours intérieur réalisée en IRMf. Ils ont démontré par analyse ICA (analyse en composante indépendante) que la stimulation au niveau de la TPJ gauche et bilatérale baissait la contribution du gyrus supramarginal dans le réseau fronto-temporal. La stimulation de la TPJ gauche augmentait la contribution du STG dans le réseau audito-sensorimoteur, du gyrus frontal inférieur droit dans le réseau fronto-pariétal gauche et du gyrus frontal moyen gauche dans le réseau par défaut. La TMS *sham* montrant un autre pattern de changement, ils concluent que la rTMS lorsqu'elle stimule la TPJ gauche permettrait de réduire la probabilité d'intrusion de paroles (« *speech* ») dans les AVH par son

action sur le gyrus supramarginal et augmenterait le contrôle cognitif et les processus de référence à soi en augmentant l'activité des régions qui y sont connectées.

Les effets de la TMS sur l'activité cérébrale et les symptômes négatifs

Dlabac-de Lange et ses collègues [134] ont cherché à savoir si trois semaines de rTMS à 10 Hz appliquées au niveau du CPDL bilatéral permettaient l'amélioration de l'hypo-frontalité du cortex frontal des SZ avec symptômes négatifs prédominants. Ils ont montré une activité cérébrale (BOLD) accrue au niveau du CPDL et du gyrus frontal médian droits en plus d'une diminution de l'activité dans le cortex cingulaire postérieur gauche. Bien qu'il y ait eu une amélioration significative de la SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms* [135]) aucune corrélation n'est trouvée avec les résultats d'imagerie. Hajak et ses collaborateurs [136] ont aussi montré une amélioration des symptômes négatifs (PANSS négatif) pour une étude randomisée dans la schizophrénie par rTMS 10 Hz localisée cette fois uniquement sur le CPDL gauche (n=10 sham vs n=10 traitement actif). Ils n'ont également pas trouvé de changements neuronaux sous-tendant cette amélioration. Leur angle d'analyse étant la perfusion cérébrale via SPECT, ils ont jugé que cette absence de résultats serait due à un biais méthodologique, la SPECT n'ayant pas la résolution spatiale pour isoler les changements dopaminergiques qui devaient être sous-corticaux (striatum). Hypothèse vraisemblable puisque lors d'une observation clinique, Brunelin et son équipe [137], ont montré par PET, que la TBSi induisait une baisse contralatérale de [11C]raclopride au niveau du striatum ventral, signe d'une large libération dopaminergique. Ce résultat étant sous-tendu par une amélioration significative des symptômes négatifs (PANSS négative) du sujet SZ, après stimulation par TBSi 50 Hz durant vingt sessions sur le CPDL gauche.

Dans une étude pilote, Cohen et son équipe [138] ont traité six patients durant cinq jours par rTMS 5 Hz au niveau du cortex préfrontal afin de rechercher une amélioration des symptômes négatifs et cognitifs et voir si cela améliorerait l'hypo-frontalité établie dans la schizophrénie à travers une tâche de *Wisconsin card sorting test* en SPECT. Malgré une amélioration de la PANSS négative, ils n'ont pas trouvé de normalisation de l'hypo-frontalité trouvée lors de la session de SPECT pré-rTMS.

Les effets de la TMS sur l'activité cérébrale et les symptômes cognitifs

Guse et ses collègues [139] ont mené une étude cherchant à évaluer l'impact de la rTMS (10Hz) sur la mémoire de travail. Pour ce faire, vingt-cinq SZ avec symptômes négatifs

prédominants et 22 témoins sains (HC) ont reçu la rTMS sur le CPDL gauche, de manière active ou en placebo. Aucun changement significatif d'activation cérébrale n'a été trouvé lors de la tâche d'IRM sous paradigme n-back au niveau du réseau de la mémoire de travail.

Dans une étude précédemment citée dans la section AVH et neuroimagerie [131], visant un cas de schizophrénie précoce, un traitement de rTMS (1Hz) sur la TPJ droite a montré une amélioration de l'agentivité du patient avec une normalisation du décours temporel BOLD au niveau de la TPJ droite par rapport à douze adultes sains.

A notre connaissance, aucune étude n'a regardé l'effet de la TMS sur l'activité cérébrale en lien avec le trouble de cognition sociale.

FACTEURS PREDICTIFS NEUROBIOLOGIQUES DE L'EFFICIENCE DE LA TMS

L'étude précédemment citée de Kindler et ses collaborateurs [125] a aussi permis de suggérer à ces auteurs que la perfusion cérébrale reflétant l'activité neuronale était un marqueur approprié de l'efficacité de la rTMS. Ainsi dans une autre étude, ils ont montré que les SZ ayant un traitement effectif sur les AVH présentaient une hyper-perfusion du STG gauche au repos [140].

Second facteur putatif proposé, la neuroplasticité. En effet, l'altération de la neuroplasticité est un processus physiopathologique clé sous-tendant la symptomatologie de la schizophrénie. Hasan et ses collaborateurs [141] ont cherché à savoir si l'amélioration des symptômes négatifs chez des SZ recevant un traitement rTMS 10 Hz durant quinze jours au niveau du CPDL gauche était reliée à un changement de volume cérébral chez les sujets traités. Pour ce faire, 73 SZ avec symptômes négatifs prédominants ont été randomisés dans une branche active (n = 34) et une branche *sham* (n = 39). Ils ont trouvé lors de la session IRM post rTMS, via *deformation-based morphometry*, que des changements locaux (gain volumique de l'hippocampe et para-hippocampe gauche, en plus du précunéus) corrélaient avec les changements de la sévérité des symptômes négatifs. Ils ont alors conclu que l'hétérogénéité de la réponse clinique du traitement rTMS sur les patients serait expliquée par la variabilité de la neuroplasticité des régions sus nommées.

Notre équipe a aussi mise en exergue que la distance entre le scalp (et a fortiori l'antenne de stimulation) et la cible de traitement serait un facteur prédictif majeur de la réponse clinique à un protocole de rTMS à 20 Hz utilisé contre les AVH chez les SZ [142].

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE DES PATIENTS ATTEINTS DE SZ

Guller et son équipe ont utilisé la stimulation magnétique transcrânienne, non comme traitement mais comme outil d'exploration cérébrale [143]. Pour ce faire ils ont stimulé le gyrus précentral de quatorze SZ avec un pulse de TMS et ont enregistré la réponse hémodynamique par fMRI des régions qui y sont connectées synaptiquement. Ils ont montré, par rapport à des volontaires sains, que les SZ ont une réponse évoquée à la TMS réduite dans le thalamus, cette dernière provoquant une connectivité effective anormale entre le thalamus et l'insula et le thalamus et le gyrus frontal supérieur [144].

En utilisant également la TMS comme outil d'exploration fonctionnelle, il est possible par impulsion double choc sur le cortex primaire moteur d'étudier l'inhibition intracorticale courte (en anglais : *Short-latency intracortical inhibition* SICI) , mécanisme montré réduit dans la schizophrénie [145] et qui serait lié à l'activation du système inhibiteur GABAergique [146]. En couplant cette mesure électrophysiologique et une tâche de signal de *Go-No Go* en fMRI, Lindberg et ses collaborateurs ont montré une réduction de l'inhibition GABAergique au niveau du cortex moteur primaire chez les SZ [147]. Cette déficience du processus intracortical GABAergique serait ensuite palliée par une plus grande activation du réseau d'inhibition (cortex prémoteur et préfrontal médian) par rapport aux volontaires sains.

Résumons, comme amorcé par Kani et son équipe [120], cette revue de la littérature montrant les changements cérébraux associés à la rTMS. Vingt-deux études aujourd'hui relient TMS, neuroimagerie et schizophrénie. Trois sont des études d'explorations fonctionnelles de la schizophrénie et toutes les autres ont trait à des traitements. Parmi ces études de traitement, seize d'entre elles regardent les activités cérébrales fonctionnelles chez les SZ après la rTMS. La comparaison entre ces différentes études est rendue complexe par la diversité méthodologique (paramètre de stimulation, zone ciblée) et l'hétérogénéité des

patients, néanmoins, nous notons que treize des seize études ont signalé des changements d'activité fonctionnelle après la rTMS. Les études ont ainsi rapporté des changements d'activité fonctionnelle allant dans le sens d'une normalisation de l'activité cérébrale dans les régions frontales : le gyrus frontal inférieur [121,125] et le CPDL [114,115,130,134,137], ainsi que dans les régions reliées aux processus auditifs et d'hallucinations : la TPJ [131–133], les aires auditives et le cortex temporo-pariétal [121,123,125,128,129]. Les changements fonctionnels correspondant à l'épicentre de la stimulation et se diffusant aux autres régions cérébrales connectées. Ces résultats peuvent être interprétés comme témoignant de la correction par la rTMS d'une activité excessive des aires liée aux fonctions exécutives, du langage et de l'audition. Les travaux de cette thèse s'inscrivent dans la continuité de ces travaux, et cherche à comprendre plus encore l'effet de la TMS sur le cerveau des patients souffrant de schizophrénie.

4. RATIONNEL DE CETTE THESE

Nous avons vu que la rTMS a été essayée avec un certain succès chez des patients schizophrènes dans certaines indications et que fréquemment elle trouvait une origine biologique à ce succès: la stimulation du cortex temporal dans les hallucinations acoustico-verbales et plus rarement la stimulation du CPDL pour diminuer les symptômes cognitifs et négatifs. Jusqu'à présent, le Cortex Préfrontal Médian (CPM) n'était pas une cible de stimulation du fait de sa distance par rapport à la peau qui la rendait inaccessible aux bobines de stimulation classique. Récemment de nouvelles bobines sont apparues permettant d'envisager la stimulation de régions corticales éloignées de la peau. Notre équipe, au cours d'une tâche d'écoute d'histoire impliquant des interactions sociales entre les personnages, a suggéré un lien entre un déficit de cognition sociale et un hypofonctionnement du CPM dans la schizophrénie [148] (cf. Figure 2). Cette région impliquée correspondait à des clusters d'activation retrouvés dans de nombreuses études d'imagerie sur la ToM [149]. Parallèlement, d'autres travaux ont rapporté un déficit fonctionnel de la région du CPM lors de l'exécution de tâches de cognition sociale dans la schizophrénie [18,150,151].

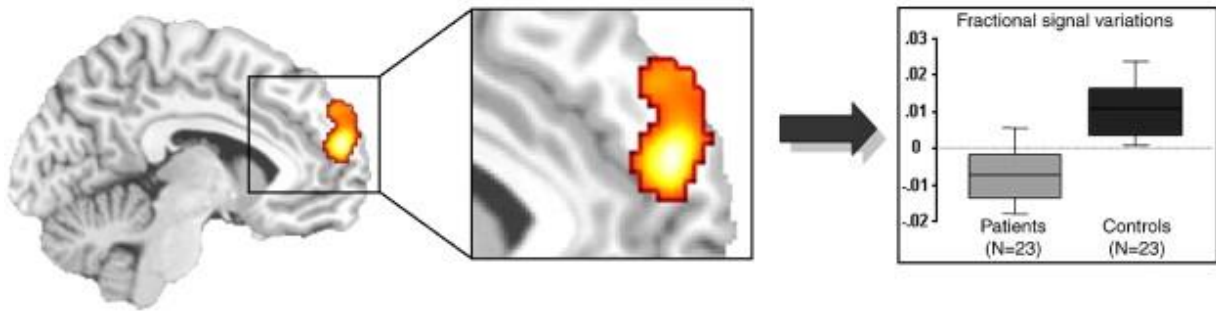


Figure 2 | Différence de variations du signal BOLD au cours d'une tâche de ToM. Variations montrées sur une coupe sagittale d'un sujet selon le *template* MNI. Pic d'activation au niveau du CPM, $P < 0.001$ non corrigé [148].

C'est pourquoi, nous avons proposé un essai clinique ayant pour but de remédier au déficit de cognition sociale dans la schizophrénie via un traitement par stimulation magnétique, sous forme d'un paradigme de stimulation en Thêta-Burst intermittent (TBSi), traitement qui se veut avoir des effets plus prolongés que la rTMS classique [97].

Nous faisons ainsi l'hypothèse que l'augmentation de l'excitabilité du CPM induite par la stimulation magnétique améliore les capacités de cognition sociale des patients schizophrènes. D'autre part, grâce à une imagerie multimodale des modifications fonctionnelles et métaboliques de l'effet de la TMS seront recherchées après stimulation.

Avant de pouvoir étudier l'impact de la TMS sur le cerveau des patients souffrants de schizophrénie, nous avons d'abord dû réaliser deux études préalables. En effet, afin d'étudier les corrélats cérébraux de l'action de la stimulation, une condition aux études longitudinales en IRM est la fiabilité de reproduction du signal lors d'un test-retest. C'est pourquoi nous avons d'une part évalué la reproductibilité des évaluations métaboliques et d'autre part des activations générées par notre paradigme de cognition sociale en IRMf.

A large, white, stylized number '2' is centered within a vertical gray rectangular bar on the left side of the page.

Etudes préalables

Les résultats d'une des études ont été soumis dans une revue internationale de langue anglaise (cf. Annexe 1):

Briend F., Marzloff V., Brazo P., Lecardeur L., Leroux E., Razafimandimby A., Dollfus S. Social cognition in schizophrenia: Validation of an ecological fMRI task. *NeuroImage : Clinical*. 2017.

Etudes préalables.....	38
1. ETUDE 1 : MISE EN PLACE DU PROTOCOLE D'ACQUISITION SPECTROSCOPIQUE	39
INTRODUCTION	40
ETAT DE L'ART	48
METHODOLOGIES	57
RESULTATS	58
DISCUSSION	60
2. ETUDE 2 : VALIDATION INTERNE ET EXTERNE D'UNE TACHE IRM DE COGNITION SOCIALE	61
INTRODUCTION	61
ETAT DE L'ART	62
METHODOLOGIES	62
RESULTATS	68
DISCUSSION	72
LIMITATIONS ET PERSPECTIVES	75

1. ETUDE 1 : MISE EN PLACE DU PROTOCOLE D'ACQUISITION SPECTROSCOPIQUE

Nous avons d'abord développé la séquence de spectroscopie par résonance magnétique du proton au centre Cyceron (Plateforme d'imagerie de Caen), puis nous avons cherché à caractériser la répétabilité et la reproductibilité des évaluations des métaboliques issues de la séquence ^1H -MRS utilisée. Détaillons tout d'abord cette technique d'imagerie.

INTRODUCTION

La spectroscopie par résonance magnétique du proton (^1H -MRS)

La spectroscopie par résonance magnétique est une technique qui permet d'identifier et de quantifier des composés chimiques ou organiques (métabolites) *in vivo* et *ex vivo*. Non-invasive et considérée de biopsie virtuelle, c'est un outil de recherche et d'analyse complémentaire permettant une aide caractéristique au champ médical qu'il soit de diagnostic, de pronostic ou de recherche. Les domaines d'application de cette technique sont vastes allant du muscle aux organes (rein, foie,...), nous centrerons nos explications sur la spectroscopie par résonance magnétique (MRS) du cerveau.

La spectroscopie par résonance magnétique repose sur les propriétés de résonance de différents noyaux notamment celui de l'hydrogène, principe physique partagé avec l'IRM. Ce phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) fut initialement décrit en 1946 par Bloch et Purcell et a été poursuivi par l'invention de la spectrométrie par résonance magnétique par Richard Ernst et Kurt Wuthrich.

Introduction à la spectroscopie

Le signal RMN

Partons depuis les bases de la physique. Le noyau de l'atome est constitué de nucléons autour duquel gravitent des électrons. Ces nucléons peuvent être de charge neutre : les neutrons, ou de charges positives : les protons. La charge électrique des nucléons dépend de la répartition de leurs quarks et permet aux protons de se comporter comme des dipôles magnétiques. Un champ magnétique résulte de ces deux pôles électriques et est caractérisé par un moment magnétique pouvant être représenté par un vecteur en rotation sur lui-même. Ce moment magnétique fait en plus appel à la notion quantique de spin ou moment angulaire (ou cinétique) intrinsèque ayant comme propriété de ne prendre que des valeurs entières ou demi-entières. Dans les noyaux où ils se trouvent autant de neutrons que de protons, les nucléons s'apparient entre eux et annulent leurs moments magnétiques, donc seuls les atomes de masse impaire, disposant alors de moments magnétiques, sont utilisés en spectroscopie. L'hydrogène ne possédant qu'un seul proton et rentrant largement dans la composition des atomes de l'organisme, il est une utilisation de choix dans la spectroscopie du cerveau. Le noyau

d'hydrogène est associé à deux états : l'état (+1/2) pour les spins parallèles et l'état (-1/2) relatif aux spins antiparallèles. Dans un système stable, les spins ont une distribution et une orientation aléatoire, leur somme est donc nulle et leurs états sont dits dégénérés (non en phase). Soumis à un champ magnétique extérieur comme l'aimant d'une IRM, il s'ajoute un phénomène de transfert d'énergie entre systèmes oscillants à la même fréquence (i.e. la résonance).

L'IRM est un aimant supraconducteur, qui permet donc la création de champ magnétique extérieur statique. Ainsi, un objet soumis à un champ statique \vec{B}_0 connaîtra une aimantation représentée par un vecteur de magnétisation \vec{M}_0 . Les spins des molécules de cet objet s'orienteront dans l'axe du champ \vec{B}_0 , de manière parallèle ou antiparallèle : ce phénomène qu'est l'alignement, favorise en fait l'orientation parallèle des protons selon la statistique de Boltzmann et est en lien direct avec l'amplitude du champ \vec{B}_0 de l'IRM. Cette orientation conjuguée au mouvement angulaire des spins donne un mouvement de rotation caractéristique dit de précession (i.e. mouvement de la toupie en bascule) : Elle est caractérisée par la fréquence de précession ω_0 (nombre de rotations par seconde) : $\omega_0 = \gamma \vec{B}_0$ où la constante gyromagnétique γ pour les protons est de 42.58 MHz/Tesla. Dans un repère x, y et z, ce moment magnétique peut se décomposer en deux vecteurs, un longitudinal dans l'axe z (\vec{M}_z : aimantation longitudinale), et l'autre transversal dans l'axe xy (\vec{M}_{xy} : aimantation transversale). Sous l'effet du champ statique \vec{B}_0 , les spins sont donc orientés selon l'axe du champ (en z) et n'étant pas en phase, ils s'annulent dans le plan xy (transversal).

Une séquence de base en IRM est composée de la répétition d'une impulsion magnétique dite de radiofréquence \vec{B}_1 (appelée phase d'excitation) et du recueil du signal en découlant lors de la phase de relaxation.

Récapitulons et affinons, un objet organique placé dans un champ magnétique et d'aimantation \vec{M}_0 soumis à une radiofréquence \vec{B}_1 , aura une bascule de son aimantation \vec{M}_0 dans ses plans \vec{M}_z et \vec{M}_{xy} : En \vec{M}_z , par phénomène de résonance, il y a modification des niveaux d'énergies, de l'état bas à haut, quantiquement les spins des protons passent de parallèle à antiparallèle et provoquent ainsi une diminution de l'aimantation longitudinale. En \vec{M}_{xy} , les spins se mettent en phase et provoquent l'apparition d'une aimantation transversale.

Sous une excitation de radiofréquence de 90° , le vecteur longitudinal sera nul et le vecteur transversal maximum.

La phase de relaxation correspond au retour à l'état d'équilibre initial des spins des protons. Ce mouvement de relaxation induit l'apparition d'une radiofréquence dans l'antenne placée perpendiculairement à B_0 . Ce signal mesuré est de la forme d'une sinusoïde amortie par le temps : L'enveloppe de cette courbe étant appelée signal d'induction libre (Free Induction Decay : FID en anglais : Figure 3). Ce signal correspond à la mesure de la valeur de la composante transversale (\vec{M}_{xy}). Cette relaxation transversale (spin-spin ou T2 ou en tenant compte des inhomogénéités de champ T2* induit par l'échantillon) correspond au déphasage des spins et une décroissance de la composante transversale. Elle est caractérisée par un temps T2, correspondant au temps nécessaire pour effectuer 63 % de sa relaxation. La relaxation T2 est tissulaire dépendant.

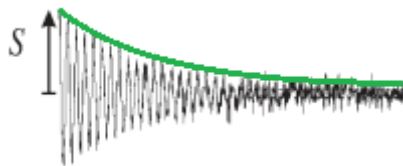


Figure 3 | FID en vert, d'après Kreis [152] et son équation $S(t)$, où l'amplitude de la FID (A) est proportionnelle au moment magnétique transverse - donc au nombre de protons du composé -, φ_0 est la phase à l'origine, φ est la phase du signal, ω_0 est la fréquence de précession qui pour $3T = 127\text{MHz}$, ω est la fréquence de précession de \vec{M}_{xy} et T2 le temps de relation transverse. S :
Signal

$$\text{et où } S(t) = A e^{-i(\varphi+\varphi_0)} e^{-i(\omega-\omega_0)t} e^{-t/T_2}$$

Cet FID, une fois transformé du domaine temporel au domaine fréquentiel par la transformée de Fourier, constitue le spectre spectroscopique. Le FID dans le domaine temporel représente alors un temps d'enregistrement et dans le domaine fréquentiel, une fréquence de résonance. Ce spectre témoigne tout d'abord du profil d'un métabolite : l'atome d'hydrogène inclus dans un métabolite aura une fréquence de précession différente selon la composition et donc le nuage électrique du métabolite. Cette propriété permet d'associer une empreinte spectroscopique (un spectre particulier) à un métabolite. Puis, le spectre est aussi la somme de l'ensemble des empreintes spectroscopiques des métabolites.

La spectroscopie simple volume ou spectroscopie localisée

Quelques notions de caractérisation de la séquence sont maintenant à développer : Le temps entre l'impulsion d'une radiofréquence et le recueil du signal sur l'axe \vec{M}_{xy} est appelé temps d'écho (TE) et le temps de répétition du motif élémentaire de la séquence (radiofréquence + recueil du signal) est logiquement appelé temps de répétition (TR).

En MRS, les méthodes d'acquisition permettant d'acquérir le signal provenant d'un volume précisément déterminé par l'expérimentateur sont qualifiées de spectroscopie simple ou localisée. Les deux principales méthodes de localisation sont les méthodes STEAM (*STimulated Echo Acquisition Mode*) et PRESS (*Point RESolved Spectroscopy*). Elles sont constituées de trois impulsions qui génèrent la formation de trois FID.

Les angles des impulsions utilisés pour ces deux séquences sont différents, induisant une différence au niveau du signal recueilli. Pour la séquence STEAM c'est l'écho stimulé qui est recueilli, alors que dans le cas de la PRESS, c'est le signal du double écho de spin. Cela se traduit par une amplitude du signal théorique récupéré et un meilleur rapport signal sur bruit (*Signal Noise Ratio: SNR*) pour la séquence PRESS par rapport à la méthode STEAM. Puisque c'est la séquence PRESS que nous utilisons nous allons la présenter.

La méthode PRESS est une séquence qui consiste en 3 impulsions sélectives de type sinus cardinal accompagnées de gradients de sélection de coupe selon les 3 directions x, y et z. L'intersection de ces trois plans va définir le volume d'intérêt (cf. Figure 4). Dans un premier temps, une impulsion de 90° est appliquée selon l'axe z, elle permet de stimuler les protons présents sur le plan z. Puis une impulsion de 180° va permettre de rephaser les spins présents sur le plan x, un premier signal sera ainsi émis du croisement de ces deux coupes. Puis une dernière impulsion de 180° va générer l'émission d'un autre signal provenant du voxel d'intérêt. L'addition de ces deux signaux donne un spectre observable (sous forme de FID).

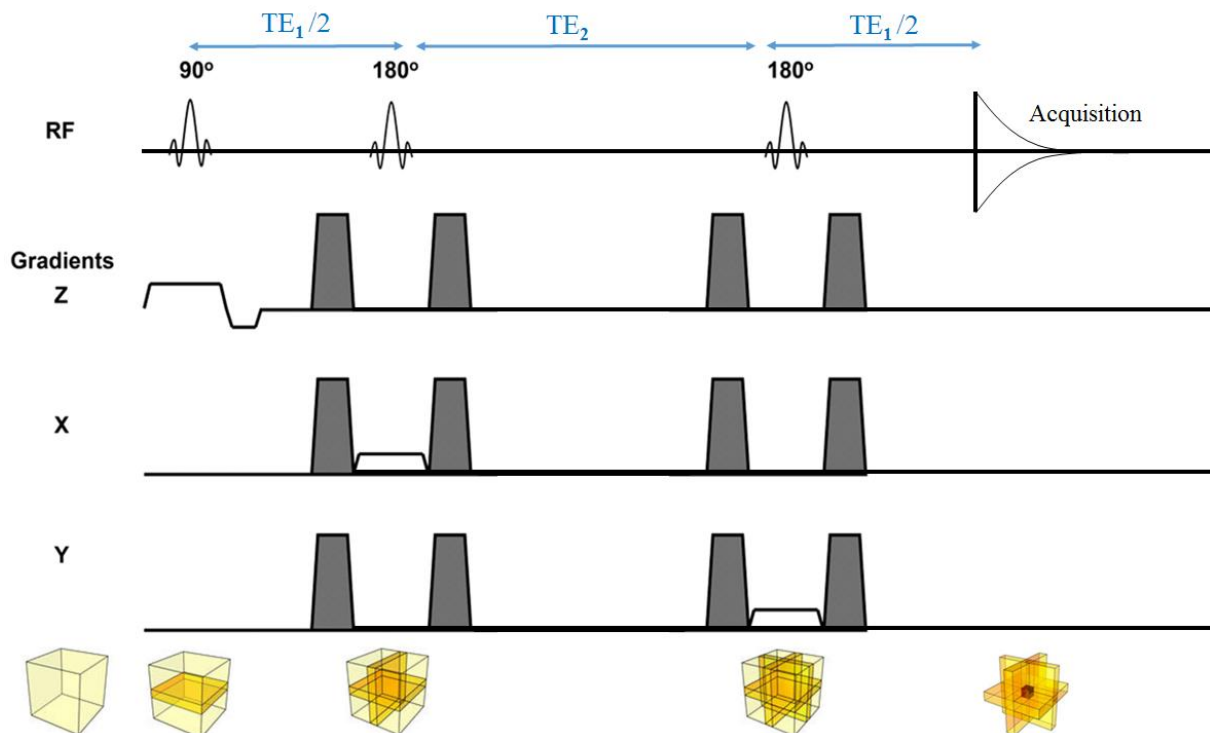


Figure 4 | Représentation schématique d'une séquence PRESS utilisée pour acquérir un spectre et où TE_1 (12.6ms pour nous) et TE_2 sont asymétriques. La séquence PRESS comporte trois impulsions de 90° , 180° et 180° . Le volume d'où provient l'écho est défini grâce aux gradients z, x et y. Les gradients ombragés sont des gradients de déphasage-rephasage utilisés pour obtenir la meilleure homogénéité possible au niveau du signal recueilli. D'après Denis Hiaos (site internet IMAOS ©).

La quantification du signal

Au préalable de la quantification, une séquence de suppression du signal de l'eau est utilisée. En effet, la quantité de noyaux d'hydrogène dans les molécules d'eau est telle qu'elle masque le signal spectroscopique des métabolites d'intérêts. En terme numérique, la concentration de l'eau dans la substance blanche (WM) est estimé à 35.8 Molaire (M) et 43.3 M dans la substance grise (GM) [153] alors que celle des métabolites recherchés est de l'ordre de 20 mM. Les deux méthodes les plus fréquemment employées sont la méthode CHESS (*CHEMical Shift Selective* [154]) et la méthode VAPOR (*VARIABLE pulse Power and Optimized Relaxation delays* [155]). Nous ne détaillerons pas ces techniques puisque nous utilisons avec notre IRM, une Intera Achieva 3T une méthode d'excitation et de déphasage sélective de l'eau (méthode « EXC » ressemblant à la CHESS).

En spectroscopie, les deux principales données caractéristiques pour la quantification sont le déplacement chimique (δ) et l'amplitude (ou aire) du signal (A). Soumis au champ extérieur \vec{B}_0 , nous avons vu que les protons d'un atome précèdent or les électrons de cet atome sont également polarisés, créant de petits champs magnétiques supplémentaires de courte portée (blindage électronique). Ce phénomène va induire une diminution du champ magnétique local régnant au niveau du noyau :

$$\vec{B}_i = \vec{B}_0(1 - \sigma)$$

Où σ est la constante d'écran représentative du blindage électronique. Un métabolite aura alors une fréquence de résonance de: $\omega_i = \gamma \vec{B}_i$. Ainsi, chaque noyau chimiquement distinct aura une fréquence de résonance différente. Afin de s'affranchir du champ magnétique \vec{B}_0 , le déplacement chimique (δ) est de formule suivante :

$$\delta = 10^6 \frac{(\omega_i - \omega_{\text{ref}})}{\omega_{\text{ref}}}$$

Le ω_{ref} est relatif à la référence prise initialement, en pratique cette valeur correspond au diethylsilapentane sulfonate (DSS), de δ égal à 0.00 ppm. Le déplacement chimique est représenté sur un graphique par l'axe des abscisses, se lit de droite à gauche et a pour unité le partie par millions (ppm).

On comprend dès lors qu'un métabolite possède un déplacement chimique propre permettant d'identifier sa position sous forme de raies sur un spectre MRS. Une difficulté lors de la quantification provient du couplage spin-spin (*J coupling*) du fait de l'interaction entre noyaux voisins, ces interactions sous formes de liaisons chimiques sont omniprésentes et modifient le champ magnétique. Cela provoque l'apparition sur le spectre de raies complexes (doublets, triplets, multiplets) et complexifie l'identification des métabolites [156].

Après une correction de phase, pour s'émanciper de la partie imaginaire du signal et stabiliser la ligne de base du spectre, il est possible de mesurer A de chacune de ses raies pour quantifier les métabolites en faisant l'intégrale des raies via la méthode des moindres carrés (non linéaire). En effet, la surface de chaque raie est proportionnelle au nombre de noyaux contribuant au signal (cf. Figure 5). L'amplitude des pics se lit sur l'axe des ordonnées [156].

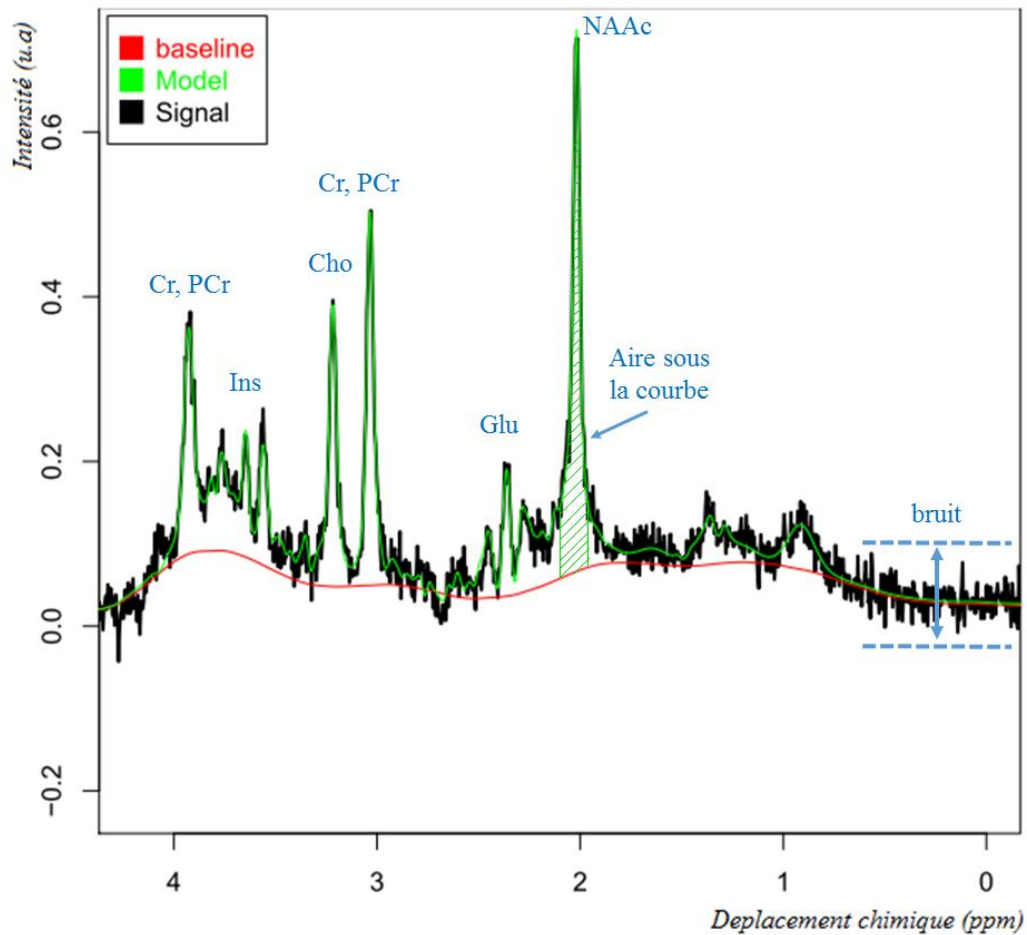


Figure 5 | Spectre de MRS du proton du cortex préfrontal médian mesuré à 3T dans le cerveau d'un sujet contrôle de 26 ans. Les principaux pics sont la créatine (Cr + PhosphoCréatine : PCr), le myo-inositol (Ins), la choline (Cho), le glutamate (Glu) et le N-AcétylAspartate (NAAc, composé). Modélisé depuis TARQUIN [157] et coloré sous R. En noir le signal brut, en vert le model d'estimation et en rouge la ligne de base.

Plusieurs manières de quantifier coexistent en MRS du proton [158]. Elles sont catégorisables en deux pans : les méthodes avec référence interne ou endogène comme le signal de l'eau [84,159] ou la totale créatine (Créatine+ phosphocréatine) [160]. Cette méthode consiste à calculer un rapport d'aire entre l'amplitude du signal des métabolites d'intérêts et l'amplitude du signal de l'eau ou bien entre le signal des métabolites et celui de la totale créatine. Une correction, selon la méthode de Gasparovic [161] tenant compte de la composition du voxel (WM, GM ou le liquide céphalo-rachidien (LCR)), est alors exigée dans le cas où la référence endogène est l'eau. Une référence externe ou exogène peut également être utilisée comme celle usant d'une impulsion non sélective [162] ou un étalon extérieur (objet test avec concentrations connues placé près de la tête du sujet : [163] ou encore un *phantom* placé à la place de la tête du sujet en seconde session MRS [164]).

Les principaux métabolites mesurés

Les principales fréquences de résonance (ou ici singulets) des métabolites (partiellement identifiés sur la Figure 5 et dans l'Annexe 2. Pour une revue exhaustive, voir : [165]) mesurés en ^1H -MRS [166] sont :

– La Créatine (Cr) et la PhosphoCréatine (PCr) sont deux métabolites d'une même voie métabolique. De formules chimiques quasiment semblables, les deux résonances principales sont très proches (3,027 et 3.028 ppm), rendant difficile leur distinction. Pour s'affranchir des difficultés de distinction, il est plus commun d'analyser la Créatine totale (tCr). Dans les mitochondries, ce couple de métabolites jouerait un rôle sur le métabolisme énergétique via la créatine kinase en régulant le taux d'ATP [165].

– Le *N*-AcétylAspartate (NAA) est le deuxième acide aminé le plus présent dans le cerveau (après le glutamate). Sa principale fréquence de résonance est de 2.08 ppm. Il a été montré comme réduit dans les maladies neurodégénératives et absent dans les tissus cérébraux atteints de tumeur cérébrale [167]. Par conséquent, le NAA est considéré comme un marqueur de viabilité et d'intégrité neuronale.

– L'Acide Gamma Amino Butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il est difficilement mesurable par spectroscopie dû au chevauchement de ses raies avec celles de la glutamine et du glutamate (3.01 ppm). Le système GABAergique est impliqué dans de nombreux processus physiologiques du sommeil, de la douleur jusqu'à des processus cognitifs de haut niveau, via sa probable relation avec la bande gamma [168].

– Le myo-Inositol est l'isomère principal de l'inositol (Ins, 3,51 ppm). Par défaut lorsque l'on parle d'inositol on désigne le myo-inositol et son second isomère majoritaire, le scyllo-inositol. L'inositol jouerait un rôle important au niveau des lipides membranaires, du système de second messager intracellulaire et dans la maintenance du volume des cellules [165]. En outre il serait assimilable à un marqueur d'intégrité des cellules gliales [169].

– La Choline (Cho) résonne à 3.18 ppm. Sa signature spectrale résulte de la PhosphoCholine (PCho) et de la GlycéroChosphoCholine (GPC), ces deux derniers faisant partie du cycle de la phosphatidylcholine, molécules participant à la viscoélasticité des

membranes. La choline est donc considérée comme un marqueur du métabolisme membranaire et possiblement de la dé-/myélinisation [170].

– Le Glutamate (Glu), de fréquences de résonance principales à 2.08, 2,34 et 3.74 ppm est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central [171]. Il est produit majoritairement à travers le cycle de Krebs dans les neurones puis est relargué dans le milieu extracellulaire pour être ensuite capté par les astrocytes ou les synapses d'autres neurones voisins. Il serait impliqué dans l'apprentissage et la mémoire. Le Glu a quatre sous-types majeurs de récepteurs dont le nom est directement relié aux substances les activant : le récepteur NMDA, le récepteur AMPA, le récepteur Kainate et le récepteur métabotrope mGluR. *A contrario* des récepteurs AMPA, les NMDA seraient davantage impliqués dans la potentialisation à long terme (résultat contrasté par [172]).

– La Glutamine (Gln, seconde tête du Janus-glutamatergique et de signal se chevauchant justement à 2.11, 2.43 et 3.74 ppm) est issue de la transformation du glutamate par la glutamine synthétase qui agit dans les astrocytes. La glutamine est ensuite transportée vers les neurones pour être transformée en glutamate. *In vitro*, il a été montré que les taux de glutamate et de glutamine corticaux sont fortement corrélés aux tissus sains [165].

ETAT DE L'ART

Nous avons fait un état de l'art des séquences et de leurs paramètres utilisés pour analyser le NAA et le Glu, les deux principaux métabolites étudiés dans la schizophrénie.

Choix du temps d'écho utilisé

Une difficulté en MRS est la différenciation de métabolites couplés au niveau de leurs spins (*J-coupled metabolites*). Ainsi la mesure du glutamate est rendue compliquée à cause de son chevauchement spectral avec la glutamine, le GABA voir du N-AcetylAspartylGlutamate (NAAG). Plusieurs méthodes d'acquisition ¹H-MRS ont été proposées pour surmonter cette limite, allant de la spectroscopie à 2 dimensions (CT-COSY : [173]) à des séquences ciblant spécifiquement le glutamate (la CPRESS [174], la JPRESS [175], la MEGA-PRESS [176]; la SPECIAL [177] et la PR-STEAM [178]) en passant par des séquences spectroscopiques standards (PRESS et STEAM) avec des paramètres optimisés [179].

Pour ces dernières séquences, la détection du Glu a été améliorée en utilisant le TE le plus approprié et donc celui pour lequel il présente un pic d'intensité optimal, c'est à dire chevauchant le moins possible celui de la glutamine et du GABA. Ainsi des spectres stimulés ont montré un TE optimal de 80 ms (In silico : [180], cf. Figure 6 et *in vivo* au niveau du Cortex Cingulaire Antérieur (ACC) et de l'hippocampe : [181]). Cependant, Mullins et collègues ont aussi montré que par rapport à un TE de 80 ms, la rétention d'informations (en termes d'intensité de pic) était meilleure pour un TE de 40 ms (pour le Glu, le Gln, le GABA), TE respectant en outre une bonne différenciation des neurométabolites j-couplés. Sur une séquence PRESS, cherchant *in vivo* à déterminer le meilleur TE pour la détection du glutamate, ils n'ont pas montré de différence de coefficient de variation pour le NAA, la Choline et la créatine pour un TE de 40 ms mais une amélioration pour le glutamate ayant une variation de 2.6% contre 7.6% avec un TE de 80 ms [182].

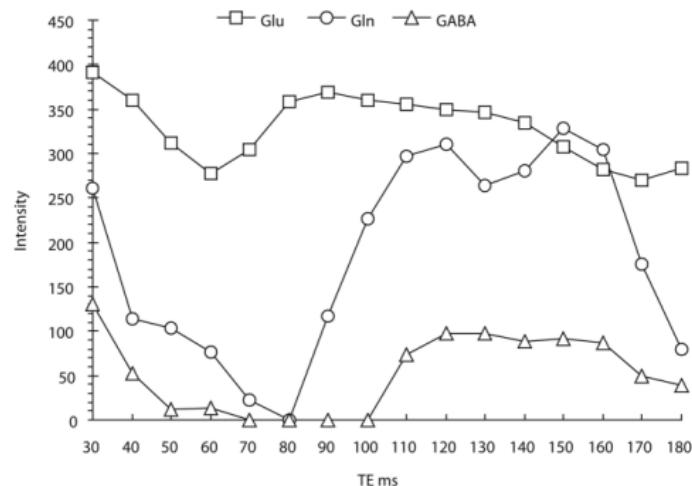


Figure 6 | Intensité relative de spectre stimulé pour le glutamate, la glutamine et le GABA au pic confondant à 2.35 ppm [180].

La séquence PRESS offrant un meilleur signal sur bruit et une meilleure précision que la séquence STEAM, lui est préférée [179,183]. En outre toujours par rapport à une STEAM à un TE de 40 ms, elle permet une meilleure reproductibilité et fiabilité de quantification pour le NAA [183], métabolite qui, rappelons-le, serait aussi impliqué dans la schizophrénie [48]. Cette séquence permet aussi de réduire la contamination de macromolécules, tout cela avec un signal décent sans besoin de modifier la séquence de base PRESS.

Les volumes d'intérêts (VOIs)

Le protocole thérapeutique cible la région du CPM et du CPDL. Le CPM a le plus largement été mis en évidence comme étant une des régions clés lors de paradigmes d'activation nécessitant l'emploi de la ToM [149,184]. Bien que nous cherchons à trouver la cible de traitement la plus pertinente pour atténuer le déficit de cognition sociale dans la schizophrénie et que ces deux régions sont impliquées dans la ToM, nous pensons, au vue de notre étude, qu'avec notre paradigme, la stimulation par TBSi sur le CPM sera plus efficace sur la cognition sociale et que la stimulation sur le CDLP sera plus efficace sur les symptômes négatifs. En effet, plusieurs études en IRMf ont montré que les SZ présentant des symptômes négatifs ont des anomalies d'activation du CPM [185] ou du CPDL [186]. Les études en ¹H-MRS ont montré que ces anomalies pourraient avoir un substrat biochimique. En effet, la réduction des taux de *N*-AcétylAspartate [187], qui est un marqueur de l'intégrité neuronale, serait corrélée avec la sévérité des symptômes négatifs.

Enfin, la scissure CALcarine (CAL), région suffisamment éloignée des sites de stimulations et qui n'est pas reconnue pour être impactée dans la schizophrénie (pas de variation du glutamate : [188]) ou dans la cognition sociale, sera analysée par ¹H-MRS et servira de région témoin spécifique de l'impact de la TMS sur les régions cibles.

Ainsi pour nos trois volumes d'intérêts (VOI), nous avons créé un protocole anatomique strict pour être le plus reproductible possible entre deux sessions IRM (avant et après traitement, cf. Annexe 3) : Les coordonnées moyennes sur le template MNI sur l'ensemble de nos sujets (n=21 passations) sont alors de x=-12 y=53, z=12 pour le CPM, x= -32, y= 35, z=22 pour le DPLFC et x= 2, y= -83, z= 6 pour la CAL. En compromis entre précision et obtenir le plus de signal possible, nous avons décidé que la taille de nos VOI seraient de 20x20x20 mm (cf. Figure 7).

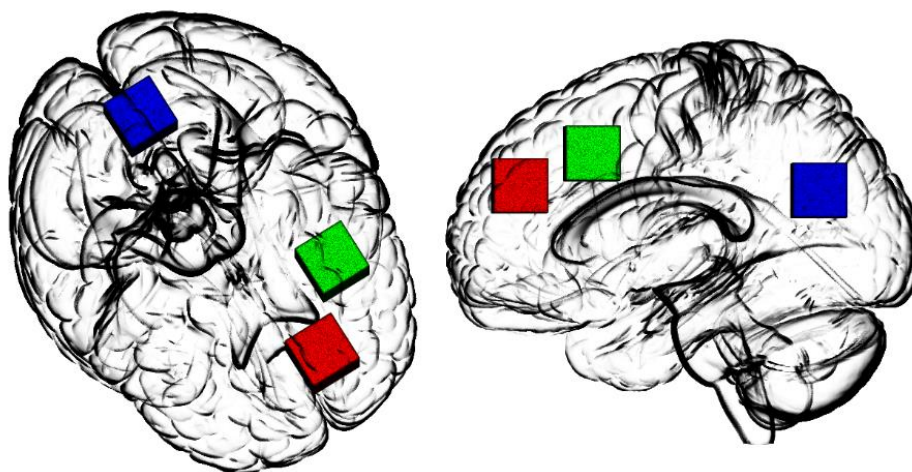


Figure 7 | Représentation d'un sujet selon le *template* MNI sous cerveau cristallin des volumes d'intérêts spectroscopiques de 20x20x20 mm. En rouge : CPM $x = -12$ $y = 53$, $z = 12$, en vert : CPDL $x = -32$, $y = 35$, $z = 22$ en bleu : la scissure calcarine $x = 2$, $y = -83$, $z = 6$.

Méthode de quantification utilisée

Logiciel et algorithme utilisés

Une des méthodes pour l'acquisition de signatures spectrales les plus utilisées est celle de Provencher (LCModel : [189]). Ce dernier propose de construire une base de connaissance *a priori* afin de l'intégrer au logiciel d'estimation et quantification des métabolites. Tarquin, qui nous a permis d'analyser l'ensemble de nos spectres, est une méthode d'analyse automatique pour un temps d'écho court reposant sur cet *a priori* [157]. En quelques lignes, l'analyse est réalisée dans le domaine fréquentiel (après transformée de Fourier) en utilisant comme modèle d'estimation une méthode des moindres carrés généralisée avec ajustement sous contrainte du signal. Avant la quantification des concentrations de métabolites, le signal résiduel de l'eau est supprimé à l'aide de l'algorithme de Hankel (*Hankel Singular Value Decomposition* : *HSVD* [190]). La base de métabolites utilisée dans Tarquin repose sur les valeurs de déplacement chimique et de couplage-J décrit en 2000 par Govindaraju [166] et est enrichie des macromolécules et des lipides montrés présents dans le cerveau. Des corrections de l'article de Govindaraju ont été proposées par le groupe de discussion de Tarquin et sont depuis utilisées par défaut dans ce logiciel. Ainsi, le logiciel Tarquin permet d'identifier l'ensemble des métabolites à ce jour connus (ainsi que des macromolécules et des lipides) [166].

Tarquin utilise le signal de l'eau non supprimé comme référence pour quantifier en termes de concentration absolue, cependant il ne procède pas à une correction de volume partiel [161]. Ses résultats sont donc délivrés en unités institutionnelles arbitraires (u.a) plutôt qu'en millimolaire (mM).

Corrections des concentrations absolues

Afin de comparer la quantification entre différentes études (même de reproductibilité), nous avons dit que les métabolites sont quantifiés en fonction d'une référence, communément l'eau ou la Cr. La Cr présente cependant le défaut de varier selon les stades de la schizophrénie [191]. Nous utiliserons donc comme dénominateur relatif la référence interne de l'eau non-supprimée. Sachant que la concentration de l'eau dans la substance grise est estimée à 43.3M et de 35.8M pour la WM [153] et que l'on peut connaître la composition tissulaire cérébrale (GM, WM et de LCR) de notre VOI (via le [BIU software](#)), il est possible de calculer la concentration absolue des métabolites en procédant à une correction de volume de la concentration.

Les aires mesurées sous les pics des spectres sont directement proportionnelles aux concentrations des métabolites d'un volume spectroscopique. L'ensemble des logiciels de quantification MRS s'affranchissent du paramètre de relaxation transversale (T2) en considérant un TE court (proche de 0) et s'affranchissent du T1 en considérant un TR suffisamment long, ce qui simplifie l'équation du signal donné en Figure 3 ou ici le $t = TE$ par :

$$S(t) = A e^{-i(\phi+\phi_0)} e^{-i(\omega-\omega_0)t}$$

Or pour mesurer une amplitude correcte, il faut tenir compte des effets de relaxation et de saturation (TR et TE dépendant) du signal de chaque métabolite, amplitude dépendante de sa composition chimique et du tissu cérébral dans lequel la spectroscopie est réalisée. Ainsi, Gasparovic et collègues [161] proposent une correction affinée du signal, avec un TR et TE précis et des indices de relaxation des molécules fournis par la littérature selon chaque métabolite de formule suivante :

$$S(t) \text{ corrigé} = \frac{S(t) \text{ mesuré}}{e^{-\left(\frac{TE}{T2}\right)} \left(1 - e^{-\left(\frac{TR}{T1}\right)}\right)}$$

L'utilisation d'un long TR permet donc de réduire l'erreur systématique de mesure de $S(t)$ causée par la relaxation T1, en permettant ainsi à l'aimantation longitudinale de retourner à sa valeur initiale avant la prochaine excitation.

La plupart des papiers de $^1\text{H-MRS}$ provenant de la littérature clinique ne corrigent pas les effets de T1 ou T2 [156], l'évolution entre spectres étant étudié de manière longitudinale ou par comparaison entre groupes (volontaires sains *versus* patients). Par conséquent, la correction étant constante (entre un temps a et b, ou entre un groupe a et b) elle ne modifiera pas les résultats quantitatifs. Toutefois, si les niveaux de métabolites sont modifiés dans un état malade ou au fil du temps, on ne peut jamais exclure que ces changements soient dus à des changements de relaxation T1 ou T2 des métabolites plutôt que des changements réels dans les niveaux de métabolites.

Test de fiabilité in vivo des signaux de $^1\text{H-MRS}$

Les sources de variabilités

Afin de mettre en place la $^1\text{H-MRS}$ à Cyceron, nous avons cherché à étudier la faisabilité du protocole spectroscopique en détectant le niveau de métabolites d'intérêts dans nos trois régions cibles (cf. Les volumes d'intérêts (VOIs)). Nos sources de variabilités sont représentées par le graphique de variabilité ci-dessous (cf. Figure 8).

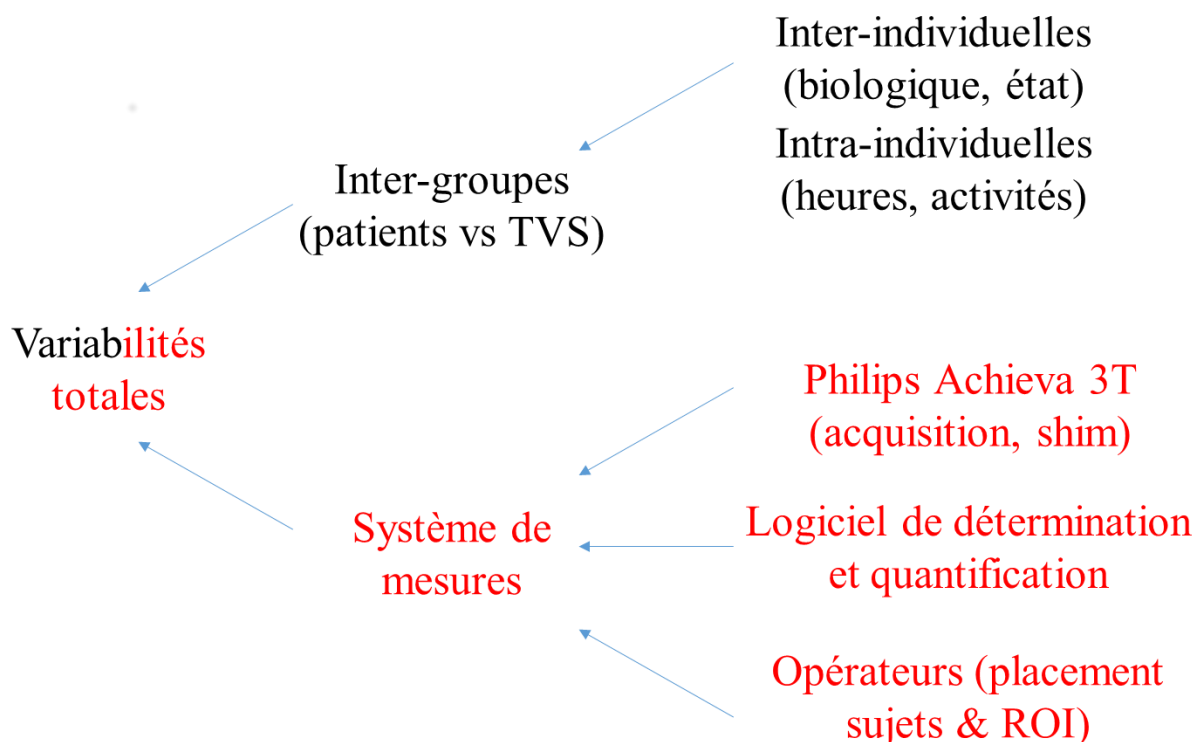


Figure 8 | Ensemble des facteurs de variabilités pouvant influencer sur la qualité d'un spectre de ^1H -MRS. En rouge, les facteurs que l'on a cherché à affiner pour faire diminuer la variabilité totale.

Première source de variabilité : La machine de mesure

Une antenne 32 canaux a été montée sur notre IRM Philips Intera Achieva 3T. La résolution spectrale est déterminée par le temps de relaxation des métabolites (largeur des pics), le champ magnétique $\vec{B}0$ (séparation des métabolites) et les (in)homogénéités de champs magnétiques locaux (modulant le rapport signal-sur-bruit). Ce dernier critère peut être corrigé en ajustant les courants continus des bobines de gradients et les températures des bobines via le « *shimming* » en générant des champs magnétiques lissant les inhomogénéités du champ magnétique afin que le champ magnétique global ne soit que $\vec{B}0$. Notre Philips Achieva 3T utilise un *shimming* automatique [192] d'ordre second [193], la correction de courants continus et de température est donc directement réalisée intra-machine en y sélectionnant l'option « *second-order shimming* ».

Seconde source de variabilité : le modèle d'estimation pour la quantification

Plusieurs bases de métabolites simulées pour des TE courts et servant pour la création du modèle d'estimation sont disponibles dans Tarquin : ses bases sont toujours composées des métabolites du cerveau et parfois additionnées de métabolites plus difficilement détectables et/ou rares comme la glutathionne (fréquence de résonance : 3.76 ppm), la glycine (fréquence de résonance : 3.54 ppm), le citrate (fréquence de résonance : 2.39 ppm) et le phosphoryl ethanolamine (fréquence de résonance : 3.21 et 3.97 ppm). Pour affiner au mieux notre modèle, nous utilisons la base la plus complète disponible (« Full Brain »). En effet, des métabolites avec un fort chevauchement avec d'autres métabolites de la base influent fortement sur les concentrations résultantes [194].

La limite maximum des déplacements chimiques de chaque métabolite pour l'estimation du modèle est de 0.003 ppm (pour une température fixe). Dans la mouvance de la littérature [194], afin d'avoir une estimation plus fiable des métabolites d'intérêts (cf. Figure 9) nous les avons quantifiés en sommant la valeur des métabolites liés (i.e. de formules chimiques proches) : $\text{NAA tot} = \text{NAA} + \text{NAAG}$, $\text{Cr tot} = \text{Cr} + \text{PCr}$, $\text{Ch tot} = \text{Ch} + \text{PC} + \text{GPC}$, $\text{mI tot} = \text{mI} + \text{Gly}$, $\text{Glx} = \text{Glu} + \text{Gln}$.

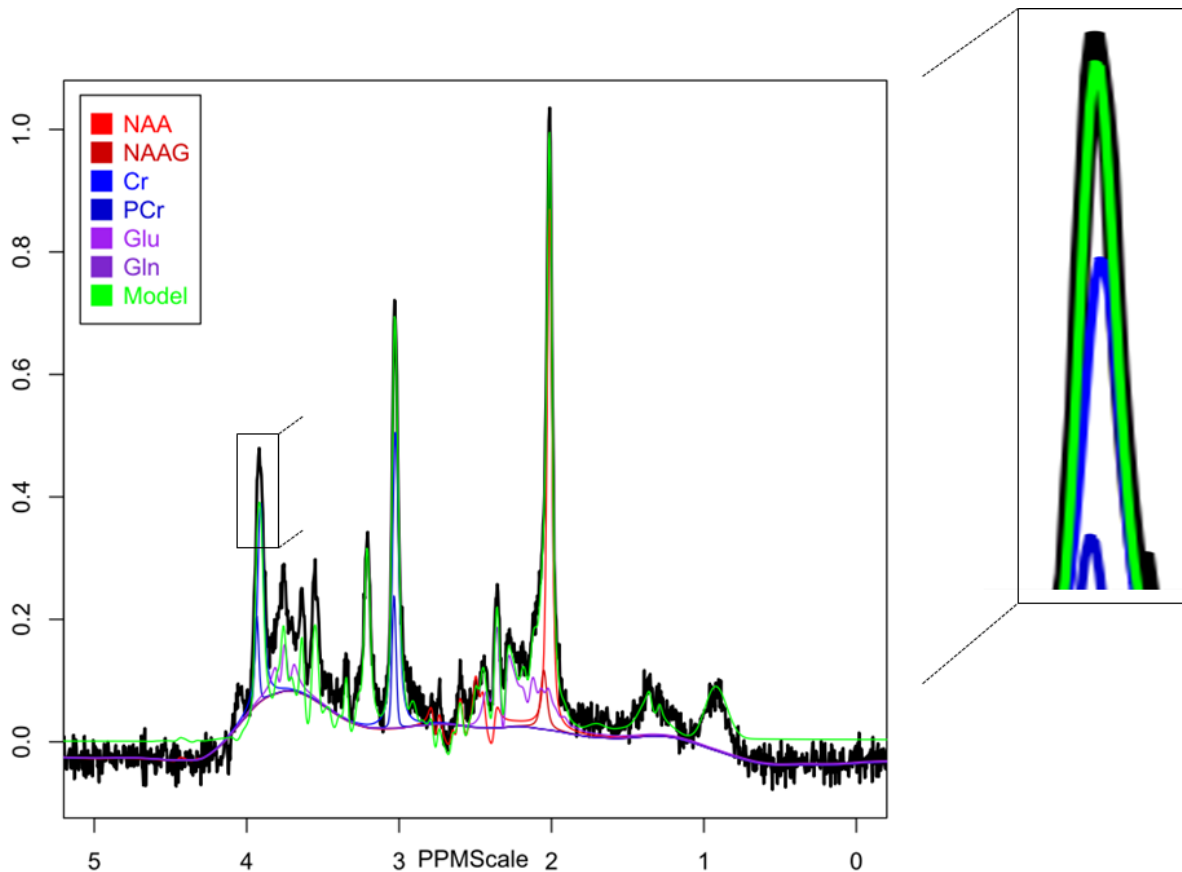


Figure 9 | Exemple de modèle d'estimation par le logiciel TARQUIN. En vert, le modèle d'estimation du spectre par combinaison linéaire. Chaque couleur correspond à l'ajustement à un métabolite. Le pic du Cr total est montré agrandi, on observe bien que l'estimation est correcte en sommant la quantité de Cr (bleu clair) et de PCr (bleu foncé).

Troisième source de variabilité : Placement du sujet et placement du VOI

Pour mesurer les différences interindividuelles, nous avons tout d'abord travaillé au repositionnement entre deux sessions de ^1H -MRS.

Après positionnement de la tête dans l'antenne IRM grâce à un repère physique pour respecter entre deux sessions une même charge d'antenne, nous avons acquis une image pondérée en T1. L'image T1 ayant pour référence la droite passant par la Commissure Antérieure (CA) et la Commissure Postérieure (CP). Puis nous avons placé nos volumes spectroscopiques en suivant des repères anatomiques précis (cf. Annexe 3). Pour juger de la fiabilité du protocole anatomique nous avons construit plusieurs moyens de contrôle par rapport au premier scan :

- Pendant la seconde acquisition : au moyen de l'impression du système écran réalisée après le positionnement du scan 1. L'image du premier scan sert alors de référence visuelle lors du scan 2.

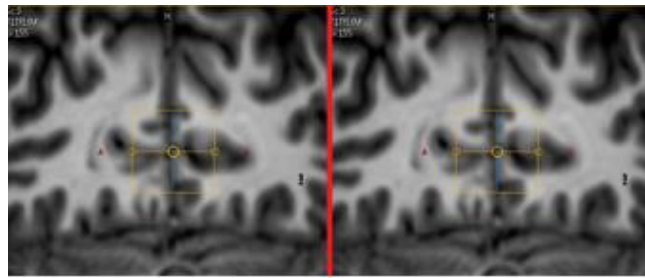
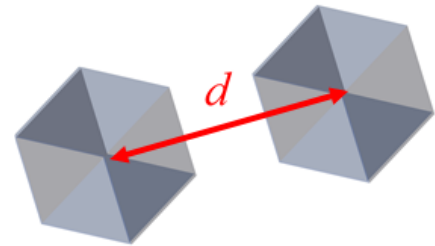


Image scan 1 (référence)

Image scan2

- En post-traitement : en récupérant l'image T1 et les coordonnées des VOIs entre deux sessions, nous avons calculé leurs distances relatives (d) par rapport à leurs centres respectifs dans un même espace MNI et le recouvrement commun entre les VOIs de la session 1 et 2.



Critères de rejection d'un spectre et de son modèle d'estimation

Les manières de juger la qualité d'un spectre et son modèle d'estimation se recoupent. Bien que relativement arbitraire, le principal critère est la qualité visuelle du spectre. Si des caractéristiques anormales (signal fantôme, effet des courants de Foucault, artefact, bavure lipidique, inhomogénéité de \vec{B}_0 , mauvais phasage du spectre, mauvaise suppression de l'eau) polluent le spectre, cette erreur sera étendue à son modèle, faussant la qualité de l'estimation des autres résidus métaboliques.

A posteriori de l'enregistrement du spectre, plusieurs valeurs déterminées à partir du modèle d'estimation du spectre servent de critères de rejection [152] :

Les estimateurs de la qualité du spectre :

- Le rapport signal sur bruit (SNR) est un indicateur de la qualité de la transmission et réception du signal. Dans le domaine temporel, il correspond au rapport entre l'amplitude du signal maximal (souvent le NAA) et le bruit de fond du spectre (sa partie sans information significative). Un spectre est considéré de bonne qualité s'il a une SNR proche de 20.
- La largeur à mi-hauteur (*Full Width at Half Maximum*: FWHM) détermine la résolution spectrale, elle peut qualifier le spectre de l'eau ou celui des métabolites (entre 0.07 à 0.1 ppm).

Le principal estimateur de la qualité du modèle :

- Depuis JMRUI, la plupart des logiciels de spectroscopie utilisent, pour juger l'adéquation du signal brut et de son modèle, la borne de *Cramér-Rao* (*Cramer-Rao Lower variance Bound*, CRLB). Elle exprime une borne inférieure sur la *variance* qui reflète la norme théorique de précision de l'estimation des paramètres du modèle. Généralement, la littérature considère que si un métabolite à un CRLB > 50%, la valeur du métabolite estimée ne doit pas être prise en compte [152], mais elle tend à être de plus en plus contrainte dans la littérature actuelle (20-30% excepté pour des métabolites plus difficilement quantifiables, comme le Glu et le Gln : [195]).

L'ensemble de ces critères nous a par ailleurs permis de dessiner un arbre de décision quant à la validation d'un spectre durant et après l'acquisition (cf. Annexe 4).

METHODOLOGIES

Participants

Trois HC ont pris part à cette étude interne de répétabilité (Une femme, trois droitiers, 30.33±3.78 ans).

Paramètres d'acquisition

L'acquisition des images a été réalisée sur un imageur Philips Achieva 3 Tesla avec une antenne 32 canaux. Dans un premier temps nous avons réalisé l'acquisition des données structurales composées d'une séquence haute résolution 3D pondérée en T1 (TR = 20ms ; TE = 4.6ms ; angle de bascule = 10°; temps d'inversion = 800ms ; facteur turbo d'écho de gradient = 65 ; facteur SENSE = 2 ; champ de vue = 256x256x180mm ; voxels = 1x1x1mm). Puis pour réaliser la ¹H-MRS nous avons utilisé une séquence de localisation PRESS avec les paramètres d'acquisition standard de la détection du glutamate [179] : TE = 40 ms, TR = 2000 ms, le nombre d'acquisitions de signal moyenné à 16 pour l'eau non supprimé et 96 pour le signal avec suppression d'eau. Pour ce dernier cas, nous avons réduit à 96 le nombre de répétitions pour écourter le temps d'acquisition. Pour homogénéiser au mieux la qualité de notre champ magnétique nous avons procédé à un *shim* de second ordre. Pour obtenir la meilleure qualité possible du spectre, ce dernier a été enregistré sous condition optimale à une

fréquence d'échantillonnage de 5000 Hz sur un échantillon de 4096 points acquis. Le volume d'acquisition spectroscopique est de 20 x 20 x 20 mm.

Analyse de répétabilité et reproductibilité de notre séquence de ^1H -MRS

La répétabilité et la reproductibilité peuvent servir d'indicateur de fiabilité et de faisabilité des protocoles de recherche. En suivant l'exemple de Kreis [152], nous distinguerons trois indices de variabilité : 1) la variabilité due à la répétition immédiate d'un scan MRS : La répétabilité σ_{rep} 2) la variabilité due à la ré-examen d'un même sujet entre deux sessions MRS : La reproductibilité inter-session σ_{inter} 3) la variabilité due à la variabilité interindividuelle pour un même volume d'intérêt : la reproductibilité interindividuelle σ_{ind} .

Notre protocole ayant pour but de démontrer l'impact de la TMS sur les taux métaboliques au niveau de nos zones de stimulation entre une première et une seconde session, nous nous sommes concentrés sur la répétabilité intra-examen σ_{rep} et la reproductibilité intersession σ_{inter} .

RESULTATS

Sur l'ensemble des 61 spectres acquis, 90% nous permettaient d'estimer avec confiance le glutamate selon les critères de qualité [152] (cf. Tableau 2 et Figure 10). Le dépassement de la CRLB des spectres exclus étant expliqué via des artefacts de déformation du spectre dans son domaine temporel (phasage d'ordre zéro mal produit) et/ou fréquentiel (mauvaise estimation puis suppression de l'eau). Les SNR était de 19 ± 2.10 , et le FWHM de $\pm 0.09 \pm 0.002$.

<i>n=61 spectres (3 HC)</i>	Nombre de spectre où CRLB>30%		Nombre de spectre où CRLB>50%	
Métabolites	Ratio (en %)		Ratio (en %)	
Glu	24.59	5	9.83	1.66
Glx	8.19	8.3	3.27	0
Tcho	0	0	0	0
TCr	0	0	0	0
TNAa	0	0	0	0

Tableau 2 | Ratio des spectres valides en fonction de la base de métabolites utilisée selon leur estimateur de modèle CRLB et ce indifféremment de leurs locations spectroscopiques. En noir

avec la base de métabolite de Tarquin 'brain' et en orange avec la base de métabolite 'full_brain'.

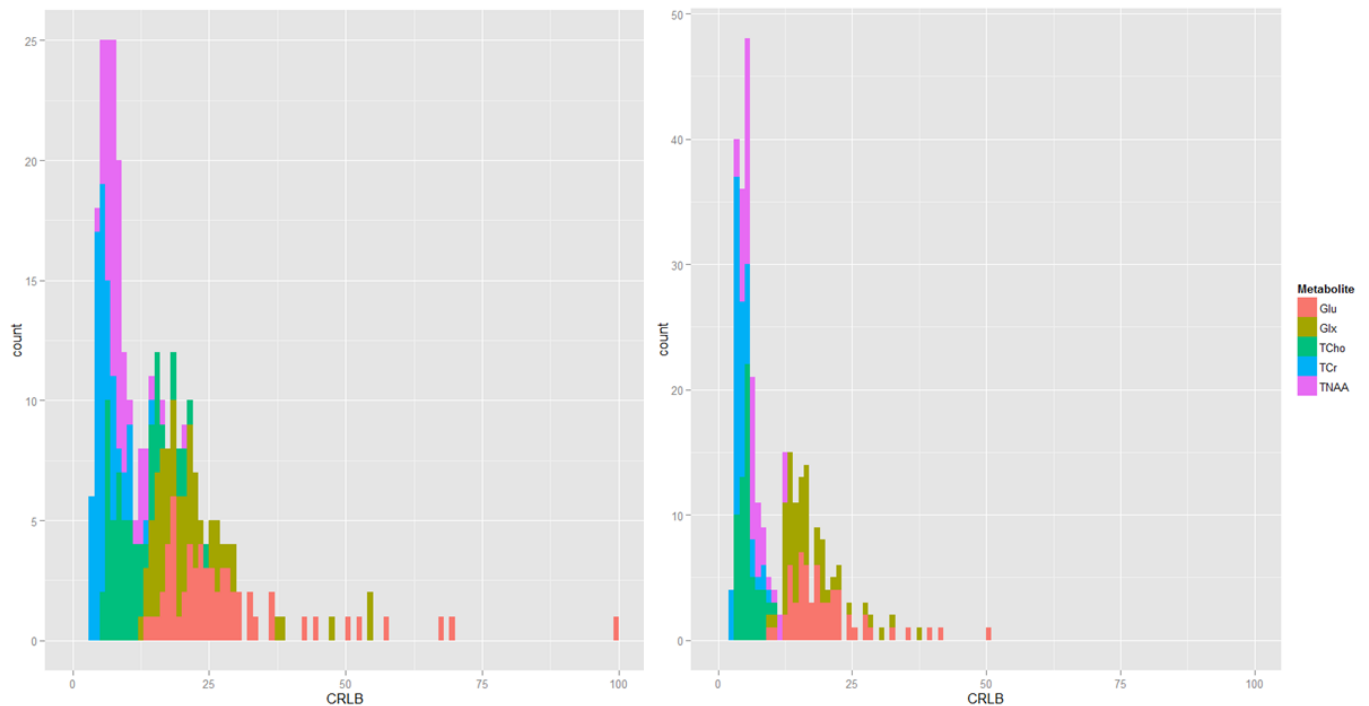


Figure 10 | Histogramme empilé des estimateurs du modèle (CRLB) des 61 spectres tests sur trois sujets indifféremment de leurs locations spectroscopiques. A gauche : avec la base de métabolites 'brain', à droite avec celle du 'full_brain'. La borne théorique de CRLB est fixée comme inférieure à 50% [152]. On observe que la moyenne de la distribution de nos métabolites se situe entre 5 et 30 % de CRLB, passant la qualité requise pour considérer le modèle comme adéquat. Les spectres résiduels dépassant la borne sont exclus de l'analyse.

Le tableau ci-dessous (cf. Tableau 3), nous permet un regard plus affiné sur cette distribution puisqu'il découpe la variation en fonction de la variation intra-examen (la répétabilité) et la variation inter-examen (la reproductibilité intersession) selon les trois régions analysées pour un sujet. Cette variation est représentée par le coefficient de variation (CV : écart-type/moyenne x 100), et la soustraction des CV (appelée ici delta : CV répétabilité – CV reproductibilité intersession) utilisée comme estimateur de la faisabilité d'un test-retest. Indistinctement des métabolites, la variation entre deux sessions (le delta) est en moyenne de 3.80%, 4.32% et 3.55%, respectivement pour le CPM, le CPDL et la CAL.

Quant au remplacement des VOIs, on retrouve des pourcentages de recouvrements moyens entre les sessions d'IRM pour un sujet type de 79.5%, 73.4% et 82.2%, et des

distances relatives moyennes de 4 millimètres (mm), 5 mm et de 4 mm, respectivement pour le CPM, le CPDL et la CAL.

Localisation	Métabolites											
	Glu				Glx				Tcho			
CPM (n=6)	12	10,64	11,32	0,68	14	9,04	10,05	1,01	14	4,01	7,73	3,72
DLPFC (n=5)	7	17,63	21,62	3,99	7	12,42	13,33	0,91	9	4	7,34	3,34
CAL (n=3)	8	10,42	13,25	2,83	10	6,17	9,08	2,91	10	3,83	8,02	4,19
	TNAa				TCr							
CPM	14	4,47	10,35	5,88	14	2,33	9,08	6,75				
DLPFC	9	3,53	3,74	0,21	9	1,49	3,18	1,69				
CAL	10	2,31	5,14	2,83	10	2,14	6,6	4,46				

Tableau 3 | Coefficients de variations de la répétabilité inter-examen et de la reproductibilité intersession pour un sujet en fonction de nos régions d'intérêts pour les principaux métabolites. En noir le nombre de spectres total réalisé pour un sujet, en bleu la répétabilité inter-examen, en rouge la reproductibilité intersession et en vert le delta, la différence entre ces deux coefficients de variations.

DISCUSSION

Malgré l'impossibilité de déterminer précisément les causes de variations des rapports de concentration, nous pouvons calculer la différence minimum qu'il faudrait après stimulation magnétique pour obtenir une variation non due au hasard (seuil de 95%) de nos concentrations métaboliques. Nous l'avons ainsi déterminé pour le glutamate (le NAA ayant un CV plus faible) dont les coefficients de reproductibilité intersession sont importants (CPM : 11.32%, CPDL : 21.62%) et en excluant la CAL qui est une zone contrôle qui n'a pas d'intérêt direct pour la thérapie par TMS. En considérant que notre étude inclut 6 patients dans la branche de stimulation du CPM et 6 autres dans la branche du CPDL (cf. 78), on calcule que l'on doit voir un effet de la TMS supérieur ou égal à 1.47 u.a pour le CPM et 2.68 u.a pour le CPDL, soit après correction et approximation des volumes partiels, respectivement de 2.79 mM et 4.80 mM.

Compte tenu du fait de la reproductibilité, que ce soit au niveau du placement des VOIs que de la concentration métabolique, nous arrivons à la conclusion d'une validation du protocole avec notre outillage (protocole anatomique de positionnement des VOIs, cf. Annexe 3 et de la séquence spectroscopique utilisée).

2. ETUDE 2 : VALIDATION INTERNE ET EXTERNE D'UNE TACHE IRM DE COGNITION SOCIALE

Avant de pouvoir explorer l'effet de la TMS sur la variation du signal BOLD, nous avons cherché à caractériser la reproductibilité d'activation de notre tâche de cognition sociale en IRMf. Ce sous-chapitre a été inspiré par la thèse d'Olivier Maïza (2010), ancien membre de notre équipe. Cette recherche a été financée par un APRI (appel d'offre interne du CHU de Caen) et un prix délivré par la fondation Pierre Deniker.

INTRODUCTION

L'IRM fonctionnelle offre la possibilité d'étudier l'impact des thérapeutiques utilisées dans la schizophrénie sur le fonctionnement cérébral. Déjà en 2007, Fitzgerald et ses collègues utilisaient l'IRMf pour étudier les corrélats neurobiologiques du traitement par la rTMS, cependant ils avaient pour limitation que ces modifications d'activation pourraient également s'expliquer par un éventuel effet de répétition de la tâche, qui n'avait pas été contrôlé [121]. En effet, pour les études thérapeutiques, l'objectif est de pouvoir imputer les différences observées avant et après traitement au seul traitement. Pour cela, il convient de s'assurer qu'il n'y ait pas eu de modifications autres que celle du traitement qui puisse rendre compte des différences. A cet égard, il est nécessaire de contrôler un éventuel effet de répétition du paradigme expérimental en incluant un groupe contrôle qui ne reçoit pas le traitement et qui effectue les différentes sessions du paradigme. En outre, et plus généralement, il s'agit de s'assurer de la possibilité d'obtenir des résultats similaires lors des différentes sessions expérimentales, autrement dit d'évaluer la reproductibilité des activations cérébrales obtenues au moyen de l'IRMf.

ETAT DE L'ART

Le consortium, CNTRICS (*Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), cherche comme son nom l'indique, à développer des traitements dédiés à l'amélioration des troubles cognitifs dans la schizophrénie. Un de leur but est donc de trouver des biomarqueurs des fonctions cognitives altérées chez les SZ afin de pouvoir évaluer de nouvelles thérapeutiques. Auprès de 121 experts, ils ont alors cherché à savoir les critères d'importance auxquels devaient répondre ces biomarqueurs [196]. Celui de la reproductibilité du test-retest arrivait en premier chez les experts issus de l'industrie (n=14) et en seconde position chez les universitaires (n=107). De plus, toujours dans cette étude, les experts s'accordaient à ce que l'IRMf soit la technique d'imagerie la plus adaptée pour déterminer ces biomarqueurs.

Pourtant, de nombreux facteurs de variabilité émanent de l'IRMf, d'abord ceux inhérents à l'instrument, comme le bruit thermique en lien avec le principe physique de l'IRM ou le bruit du système qui correspond à des imperfections dans le fonctionnement de l'imageur et donnant lieu à des inhomogénéités du champ magnétique ; ceux dus aux mouvements du sujet dans l'imageur et au bruit physiologique, comme la respiration, le rythme cardiaque ou encore les processus cognitifs non liés à la tâche ainsi que, dans le contexte des études longitudinales, à des modifications de stratégie cognitive d'une session à une autre. D'où l'importance d'étudier la faisabilité du test-retest en IRMf.

Dans l'élan des suggestions de Cho et collaborateurs [197] et du consortium CNTRICS [196], notre équipe a déjà travaillé sur la fiabilité du signal IRM dans des études longitudinales [198,199]. Aussi, en reprenant notre méthodologie, nous avons entrepris de mesurer la reproductibilité des activations obtenues chez des HC et chez des SZ avec le paradigme de cognition sociale nouvellement créé par notre équipe, qui contraste l'écoute de dialogues en français avec l'écoute de ces mêmes dialogues en hindi.

METHODOLOGIES

Notre tâche en IRMf a été validée de deux manières: via une validation interne correspondant à un test-retest du paradigme chez des témoins sains (HC) pour étudier la

reproductibilité du signal BOLD généré par notre paradigme, et une validation externe chez des HC et des patients souffrant de schizophrénie (SZ), en montrant des différences d'activation entre les deux populations en conformité avec ce qui est retrouvé dans la littérature.

Pour la validation interne, nous avons utilisé le pourcentage de superposition de cartes d'activation [200], appelé reproductibilité globale, indice de reproductibilité des données d'IRMf. Nous avons également utilisé pour étudier la reproductibilité locale, l'écart-type relatif (RSD), c'est-à-dire la valeur absolue du coefficient de variation afin d'étudier la variation du signal de voxel à voxel.

Participants

Vingt-huit HC ont été inclus dans cette étude (cf. Tableau 4). Parmi ces 28 HC, quatorze (cinq femmes, treize droitiers, 37.19 ± 7.23 ans) ont eu deux sessions d'IRM pour l'étude de validité interne (reproductibilité globale et locale).

Vingt SZ avec des diagnostics fondés sur les critères du DSM-IV-TR [201], appariés aux HC selon l'âge, la latéralité [202], le niveau d'éducation et le genre (cf. Tableau 4) ont été inclus.

Chaque participant a donné son consentement éclairé par écrit après avoir reçu une information claire et détaillée, conformément aux dispositions relatives à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Le protocole a obtenu l'approbation du Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de Basse-Normandie et a été enregistré sur www.clinicaltrials.gov NCT02110017.

	Retest-HC n=14	HC n=28	SZ n=20	<i>p-value</i>
Age (années)	37.19 (7.23)	37.62 (8.47)	39.68 (8.08)	<i>t-test:</i> 0.40
Genre (% hommes)	64.28	64,28	65	<i>Chi</i> ² : 1
Latéralité (% droitier)	92.85	89.28	90	<i>Chi</i> ² : 1
Niveau d'éducation ^a	12.71 (2.72)	13.42 (2.26)	12.35 (2.75)	<i>t-test:</i> 0.14
LIS-V	12.83 (2.57)	12.89 (2.55)	18.32 (5.64)	<i>t-test</i> < 0.01
Durée de la maladie (années)	/	/	16.38 (7.59)	/

PANSS score positif	/	/	12.50 (5.31)	/
PANSS score négatif	/	/	11.80 (2.52)	/
PANSS score général	/	/	26.10 (5.46)	/
PANSS score total	/	/	50.40 (10.18)	/
Equivalent Chlorpromazine (mg/jour)	/	/	296.91 (167.63)	/

a Années d'étude après le CP.

Tableau 4 | Caractéristiques démographiques, cliniques et cognitives de notre échantillon (HC : témoins sains, SZ : Patients).

Niveau de cognition sociale

Nous avons étudié, hors IRM, le niveau de cognition sociale de nos sujets par la LIS-V (Lecture Intentionnelle en Situation [203]). La LIS-V est un test de ToM qui étudie l'attribution d'intention à autrui. Elle est composée de six extraits de films français mettant en jeu des interactions sociales complexes avec discours implicite.

Après chacun des extraits vidéo, une question portant sur l'intention d'un des personnages est présentée au sujet ainsi que cinq propositions de réponses non mutuellement exclusives. La tâche suppose d'évaluer chaque proposition de réponse en fonction de sa probabilité. Cet outil permet de recueillir un score d'attribution des intentions.

Tâche de cognition sociale en IRMf

Les sujets ont effectué notre paradigme expérimental contrastant l'écoute de séquences d'un film en français avec le même en hindi pour une durée de cinq minutes. Durant l'écoute en français, cinq sessions du film avec des personnages en situation d'interaction sociale étaient proposées (condition INT), chacun des blocs durant 50s. Les sujets ont alors été invités à écouter attentivement ces échanges sociaux, en gardant leurs yeux fermés et en se concentrant sur les conversations des personnages afin de cerner leurs états mentaux, comme leurs intentions, leurs pensées et leurs sentiments. La tâche de référence consistait en l'écoute du même film en hindi (condition HIN), une langue inconnue des Français ; tout en gardant les yeux fermés et de laisser libre cours à leurs pensées.

Acquisition des images

L'acquisition des images a été réalisée sur un imageur Philips Achieva 3 Tesla. Dans un premier temps nous avons réalisé l'acquisition des données structurales composées d'une

séquence haute résolution 3D pondérée en T1 (TR=20ms ; TE=4.6ms ; angle de bascule=10° ; temps d'inversion=800ms ; facteur turbo d'écho de gradient=65 ; facteur SENSE=2 ; champ de vue=256x256x180mm ; voxels de 1x1x1mm) et d'une séquence pondérée en T2* EPI-BOLD (Echo Planar Spin-Blood Oxygen Level Dependent) (matrice de 64x64 ; FOV=240mm ; TR=2000ms ; TE=35ms ; angle de bascule=80° ; 31 coupes axiales, FA=80] ; voxels de 2x2x2mm).

Lors de la session 2 chez les sujets contrôles, les mêmes séquences étaient utilisées. L'intervalle intersession était de 34.71±2.09 jours.

Données fonctionnelles

Les données ont été prétraitées en utilisant le logiciel SPM12 (*Statistical Parametrical Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK*) comme décrit précédemment [204], nous permettant d'obtenir des images anatomiques et fonctionnelles dans l'espace MNI (*Montreal Neurological Institute, Canada*). Les paramètres de normalisation ont été choisis par défaut (Gausse de 8 mm et filtre passe-haut de 0.0102 Hz) et chaque séquence fonctionnelle a bénéficié d'un recalage temporel et d'une correction du mouvement (translation et rotation).

Analyses statistiques

Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche chez les HC

Pour identifier le réseau fonctionnel impliqué lors de la tâche de cognition sociale, nous avons entré les cartes de contraste de chaque HC de la session 1 (n=28), dans un modèle simple (*One sample t-test- SPM12*) afin de produire une carte fonctionnelle moyenne chez tous nos HC. Le seuil de significativité a été défini comme $P < 0.05$, corrigé par *Family Wise-Error (FWE)* et avec une taille de cluster minimale de 20 voxels. Les coordonnées ont été rapportées dans un atlas automatisé, l'*Automated Anatomical Labeling (AAL)* [205].

Reproductibilité des activations chez les HC (validation interne)

Les analyses suivantes ont suivi les travaux originels de nos précédents travaux [198]. Nous avons saisi les données d'IRMf ayant subi un prétraitement pour chaque participant des deux sessions dans un modèle de régression de SPM12 pour le calcul des cartes de contraste individuelles (film en langue Française soustrait au film en langue Hindi : INT>HIN) et les

cartes de significativité (*t-maps*) correspondantes. Nous avons ensuite utilisé ces deux types de cartes pour évaluer la reproductibilité locale et globale.

Nous avons évalué la reproductibilité globale (répartition spatiale de l'activation) en calculant le pourcentage de chevauchement spatial des activations cérébrales pour chaque participant. Cette valeur correspond au rapport, exprimé en pourcentage, du nombre de voxels activés conjointement aux deux sessions (VOvlp : Volume d'*Overlap* soit de superposition) sur le nombre de voxels activés à la session 1 (V1) ou à la session 2 (V2) [200]. Il a été calculé comme suit : pourcentage de superposition spatiale = $[(2 \times \text{VOvlp}) / (V1 + V2)] \times 100$. Le pourcentage de chevauchement spatial a été calculé en seuillant les *t-maps* à un volume d'activation constant ($V1 = V2$) afin d'atténuer le biais du seuil statistique arbitraire. Le volume constant a été fixé à 5000 voxels afin de maximiser le pourcentage moyen de chevauchement spatial et représenter le meilleur compromis entre l'inclusion des voxels activés non pertinents (faux positifs) et l'exclusion des voxels pertinents non activés (faux négatifs). Nous avons ensuite calculé les valeurs de *t* moyennes des 5000 voxels les plus activés de chaque *t-map* individuelle. Pour évaluer la stabilité à travers les sessions de ces valeurs de *t-maps* nous avons utilisé un graphique de Bland Altman (cf. Figure 12), outil évaluant la fiabilité de notre méthode de mesures [206].

Pour afficher la reproductibilité globale, les *t-maps* individuelles des 5000 voxels les plus activés ont été binarisées, puis nous avons calculé la carte de probabilité d'activation à chaque session pour l'ensemble des sujets.

Afin d'évaluer l'influence possible de l'âge, du niveau d'éducation scolaire et de la durée de l'intersession sur la reproductibilité, nous avons également analysé si le pourcentage de reproductibilité globale était corrélé avec ces variables.

Pour évaluer la reproductibilité locale (*voxel-wise basis*), nous avons calculé les cartes d'écart-type relatif individuelles (RSD) dans les sessions à partir des deux cartes de contraste (*con maps*) de chaque participant (session 1 et session 2). L'écart-type relatif est la valeur absolue du Coefficient de Variation (CV), exprimé en pourcentage. Nous avons défini CV comme le rapport de la déviation standard (sd) à la moyenne. Pour chaque participant, et à chaque voxel, nous avons ainsi calculé la sd entre les deux sessions, puis elle a été divisée par la valeur absolue de la moyenne des deux sessions et multipliée par 100.

Pour éviter les valeurs de RSD extrêmes, attribuables à une très faible moyenne des deux sessions [207], les cartes ont été seuillées à une valeur de RSD de 500%. Les cartes ont ensuite été lissées avec un filtre gaussien de 8 mm. Pour restreindre cette analyse aux régions appartenant au réseau impliqué dans cette tâche, nous avons masqué les images RSD individuelles avec une image binarisée représentant le réseau de zones activées pendant la session 1 et 2 [208,209]. Ce masque a été calculé en effectuant une analyse de groupe (test de t sur les cartes de contraste des quatorze participants pour les sessions 1 et 2) avec un seuil de $P < 0.05$, corrigé pour les comparaisons multiples (FWE).

Toutes les analyses statistiques concernant les voxels ont été effectuées avec SPM12. Le seuil de significativité a été fixé à $P < 0.001$, non corrigé pour les comparaisons multiples, sauf indication contraire. Les autres analyses ont été réalisées avec R (<http://cran.r-project.org>).

Réseau de la cognition sociale chez les SZ comparé aux HC (validation externe)

Score de cognition sociale

Les différences de groupe pour le score de cognition sociale ont été analysées en utilisant un test t de *Student* apparié.

Données fonctionnelles

Les différences de groupes pour l'activation cérébrale au cours de la cognition sociale ont été analysées via une analyse de second niveau dans SPM12. Plus précisément, un test t de *Student* a été utilisé pour étudier les différences entre HC et SZ, y compris les contrastes INT>HIN individuels modélisés au premier niveau dans SPM12.

Le seuil de significativité a été défini comme $P < 0.05$, corrigé par FWE, pour l'effet de tâche principale et de $P < 0.001$ non corrigé pour les différences de groupes.

RESULTATS

Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche chez les HC

Comme présenté sur la Figure 11 et le Tableau 5, nous observons les principales activations de notre tâche pour le contraste *condition intentionnelle* (film en Français) *versus* *condition contrôle* (film en Hindi) (INT>HIN). Les activations concernent de manière bilatérale les gyri temporaux supérieurs et moyens, y compris leurs pôles, ainsi que le gyrus fusiforme gauche, la TPJ, le gyrus précentral, la zone préfrontale médiane gauche, l'hippocampe droit et le cervelet.

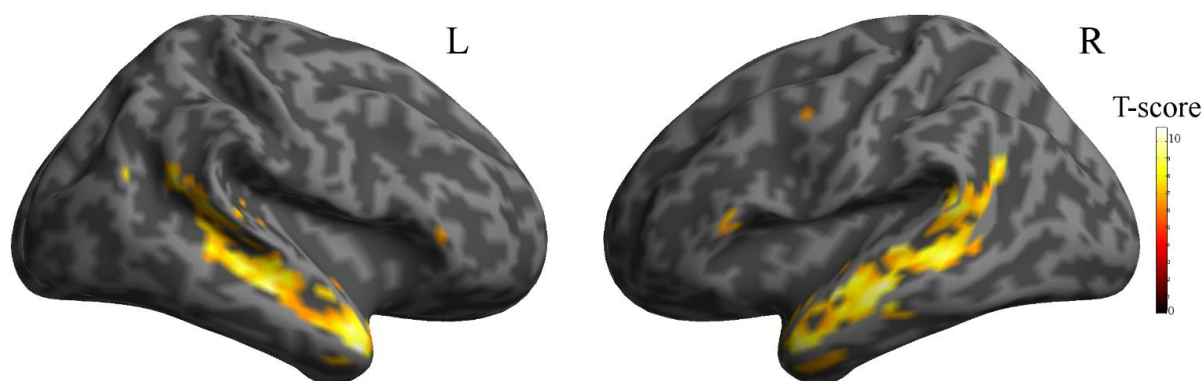


Figure 11 | Carte statistique des scores de T de l'effet de la tâche (INT > HIN) pour les HC (n = 28). La carte de contraste a été fixée à $P < 0.05$, FWE, pour le cerveau entier. Les variations BOLD sont projetées sur le modèle de cerveau MNI. La barre de couleurs représente le score de T. L = Gauche; R = Droite.

Etiquette des régions (AAL Atlas) Nom du contraste: film Français > film Hindi	Voxels	t-value	Coordonnées MNI (x, y, z)		
			x	y	z
R Hippocampe	251	12.8143	32	-14	-18
L Gyrus Fusiforme	2388	11.3271	-32	-10	-24
L Gyrus Temporal Moyen		10.7299	-54	-14	-12
L Gyrus Temporal Moyen		10.1335	-62	-46	8
L Pôle Temporal Médian		9.8856	-50	6	-30
L Gyrus Temporal Moyen		9.0427	-54	-58	24
L Gyrus Temporal Moyen/Supérieur		8.8313	-48	-34	-4
R Pôle Temporal Médian	1753	11.3017	48	2	-28
R Gyrus Temporal Moyen		11.031	54	-24	-8
R Gyrus Temporal Moyen		9.5438	60	-42	8

R Gyrus Temporal Moyen		7.5356	54	-62	24
L Frontal Médian/ Frontal Postérieur	56	8.8762	-6	12	60
L Gyrus Precentral	62	8.6475	-48	4	50
R IFG (Triangularis)	25	8.0278	50	30	6
Vermis du cervelet(6)	34	7.9349	-2	-74	-18
L MCC	47	7.8989	-10	-46	40
L Putamen	39	7.6242	-22	-6	16
R Cervelet (VI)	27	7.5618	28	-56	-28
R Cervelet Vermis 1.2	33	7.3247	8	-46	-26
L IFG (p. Triangularis)	54	7.055	-54	24	12

HC: témoins sains; R: Droite; L: Gauche; IFG: Gyrus frontal Inférieur; MCC: Cortex Cingulaire Moyen

Tableau 5 | Analyse sur cerveau entier de l'effet de tâche pour n=28 HC. $P < 0.05$ corrigée par FWE.

Reproductibilité des activations chez les HC (validation interne)

Reproductibilité Globale

Au niveau du graphique de Bland Altman (cf. Figure 12), les limites d'agrément étaient de -4,25 à 6,03, or nos données sont contenues dans une moyenne de $1,02 \pm 2,69$ [étendue: -4,21; 5.28], montrant notre mesure des significativités (t) reproductible.

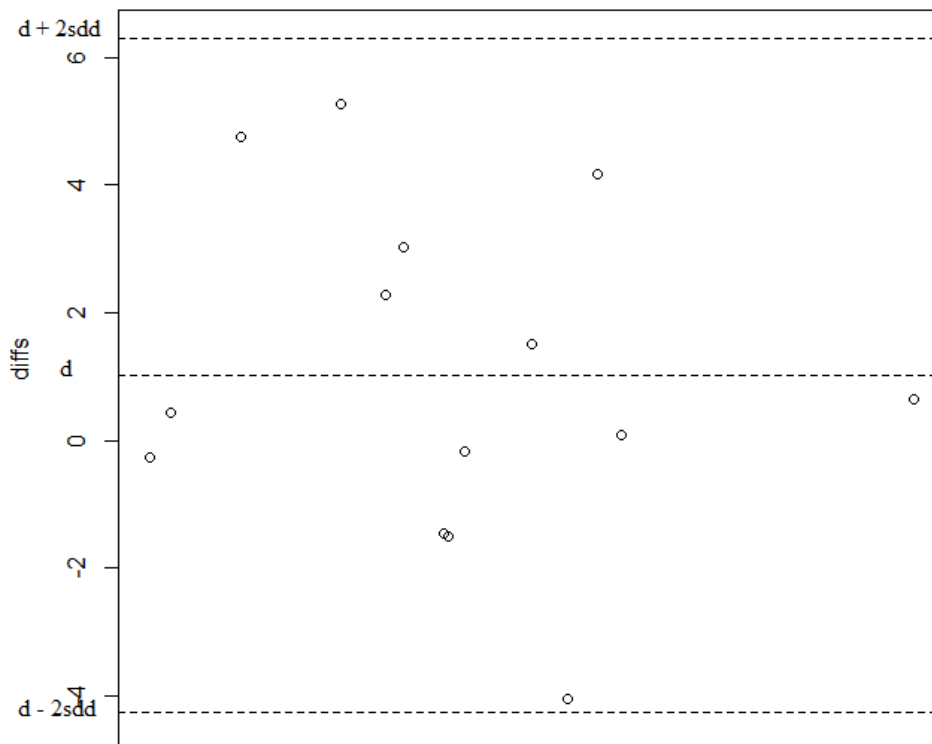


Figure 12 | Graphique de Bland Altman avec ses limites d'agrément, testant la concordance entre nos manières de calculer notre significativité (t) entre les deux temps des sessions 1 et 2. d =moyenne des différences, $d + 2sdd$ (sdd = écart des différences), $d-2sdd$.

Les 14 HC ont un pourcentage de chevauchement spatial de $63,51 \pm 8,60\%$. Les cartes d'activation étaient similaires pour les deux sessions. Les voxels les plus constamment activés ont été localisés bilatéralement dans les gyri temporaux supérieurs et moyens, y compris leurs pôles et la TPJ, le gyrus précentral gauche et le CPM gauche (cf. Figure 13). Une plus grande reproductibilité était située le long du sillon temporal supérieur gauche (STS), du STS droit antérieur, de la pars triangularis du gyrus frontal inférieur gauche (IFG) et du CPM gauche.

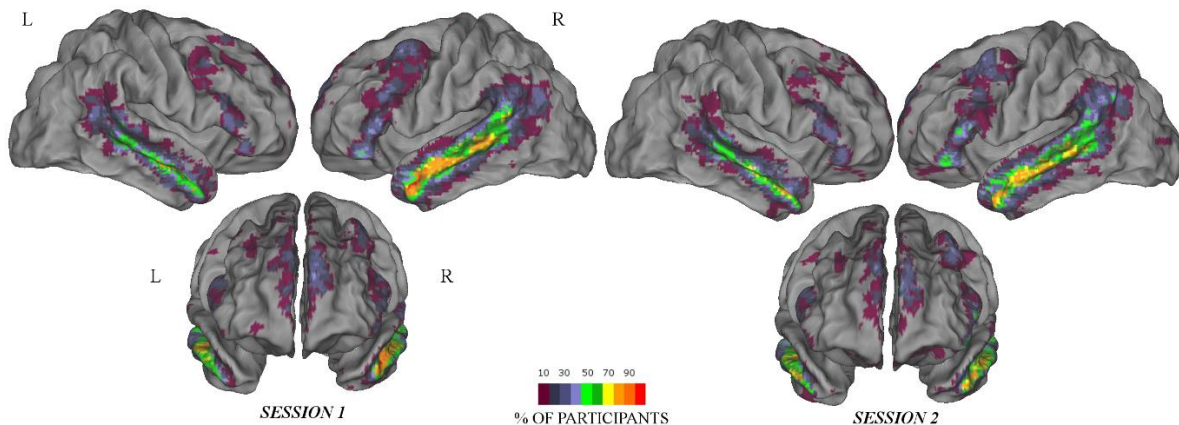


Figure 13 | Reproductibilité globale: cartes de probabilité d'activation des 14 HC pour chaque session. Pour chaque voxel, l'échelle de couleurs indique le pourcentage de participants pour lesquels ce voxel a été activé, et ce parmi les 5000 voxels les plus activés. Les cartes ont été superposées à un *template* MNI. L = Gauche; R = Droite.

Aucun facteur n'a influencé de manière significative la reproductibilité (âge, $t(12)=-1,31$, $P=0,21$, niveau d'éducation ; $t(12)=1,76$, $P=0,10$ et durée de l'intersession ; $t(12)=0,50$, $P=0,62$).

Reproductibilité locale

La Figure 14 illustre la reproductibilité du signal BOLD voxel par voxel. Les 14 HC présentent une reproductibilité élevée dans les zones temporales, en particulier le long des sulci temporaux moyens, supérieurs et du gyrus angulaire. En outre, une bonne reproductibilité est aussi retrouvée au niveau de l'IFG, du cortex frontal médian et dans le gyrus temporal antérieur moyen droit.

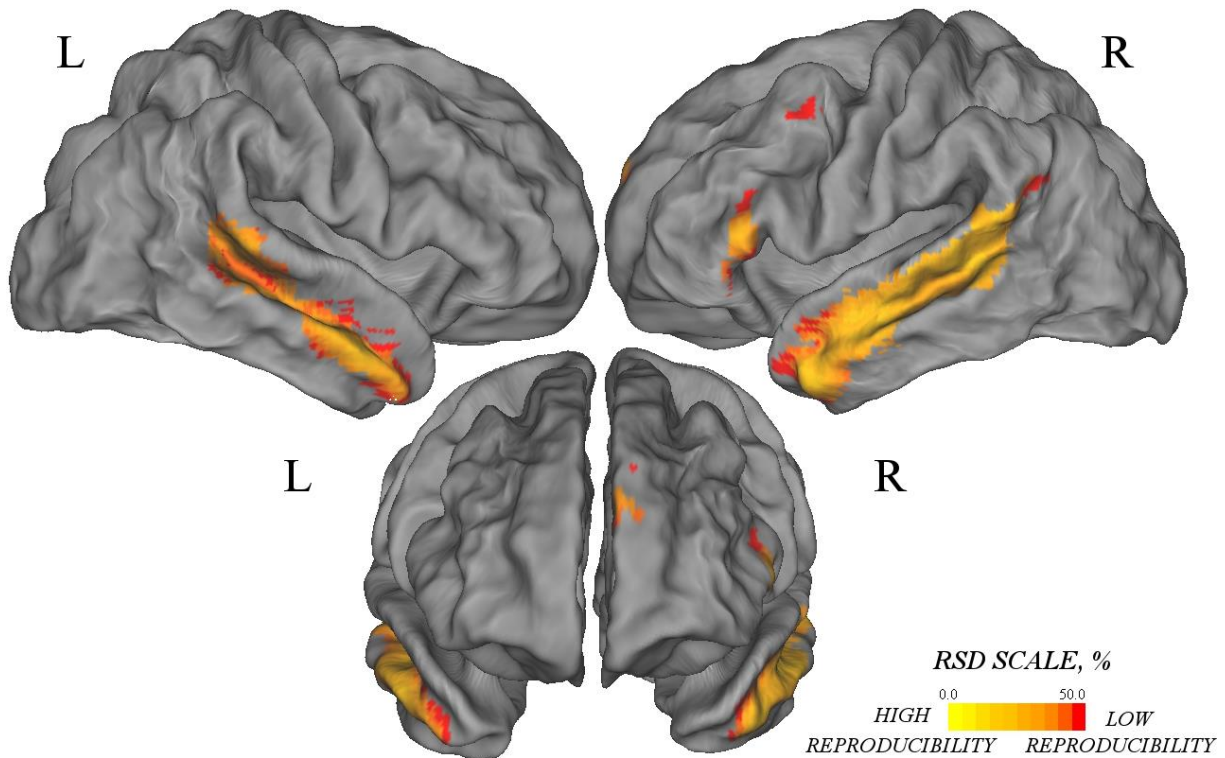


Figure 14 | Reproductibilité locale pour les 14 HC. Ces cartes des écarts-types relatifs (RSD) moyens montrent la reproductibilité du signal BOLD de manière locale pour chaque voxel. Les valeurs de RSD faibles correspondent à une reproductibilité élevée. L = Gauche; R = Droite.

Réseau de la cognition sociale chez les SZ comparé aux sujets HC (validation externe)

Score de cognition sociale

Chez les 28 HC, le score de cognition sociale (LIS-V) était de $12,89 \pm 2,55$ [intervalle : 8,73 ; 17,66] et pour les 20 patients de $18,32 \pm 5,64$ [étendue : 10,73 ; 36,66]. Des différences significatives ont ainsi été identifiées ($t(24,59) = -4,01, P < 0,01$).

Données fonctionnelles

Comme montré sur la Figure 15 et le Tableau 6, les comparaisons de groupes ont démontré que les HC présentaient des réponses BOLD plus élevées au niveau du gyrus temporal moyen droit que les patients atteints de schizophrénie.

Le contraste opposé (SZ > HC) n'a montré aucune différence significative.

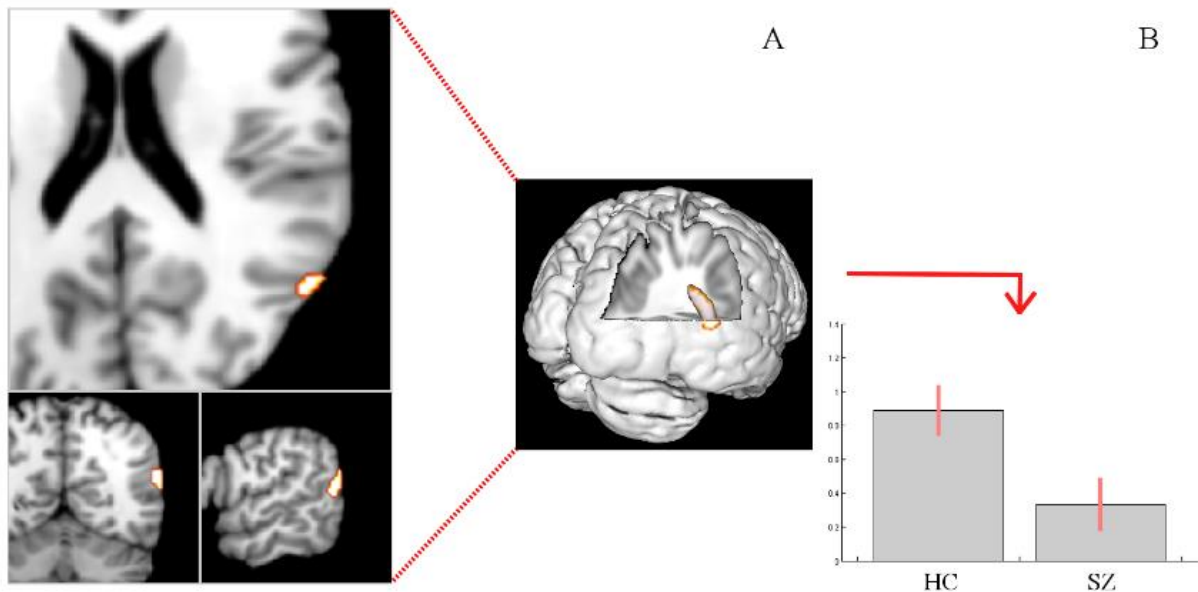


Figure 15 | A) Variations du signal BOLD aux coordonnées MNI : 56, -58, 18 correspondant à la jonction temporo-pariétale droite (TPJ). B) Signal BOLD moyen au niveau de TPJ droite pour les témoins sains (HC, n=28) et les patients atteints de schizophrénie (SZ, n=20) pour le contraste d'écoute du film en Français (intention) contre l'écoute passive de la même histoire en Hindi (\pm erreur standard en unités moyennes et arbitraires, SPM12).

Etiquette des régions (AAL Atlas)	Voxels	<i>t</i> -value	Coordonnées MNI (x, y, z)		
Contraste: film Français > film Hindi HC > SZ			x	y	z
R Gyrus Temporal Moyen	38	4.2212	56	-58	18
Contraste: film Français > film Hindi SZ > HC			x	y	z
<i>Pas de différence significative</i>					
HC: témoins sains; SZ ; Patients souffrant de schizophrénie ; R: Droite					

Tableau 6 | Analyse sur cerveau entier de l'effet groupe pour n=28 HC et n=20 SZ. $P < 0.001$ non corrigé.

DISCUSSION

Cette étude présente une tâche écologique d'IRMf avec un paradigme de cognition sociale. Nous montrons ici que les activations générées sont hautement reproductibles, à la fois de manière globale et locale chez les sujets sains, soutenant sa bonne validité interne. En outre, la comparaison des activations neuronales entre SZ et HC a révélé une diminution des

activations chez les SZ par rapport aux HC et ce au niveau du gyrus temporal moyen droit, notamment de la jonction temporo-pariétale, soutenant sa bonne validité externe.

Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche IRM

Les zones les plus activées sont situées bilatéralement au niveau de la partie antérieure et moyenne des gyri temporaux supérieurs et moyens, soutenant l'activation des processus auditifs, phonologiques et lexico-sémantiques [210]. De plus, les régions pariétales et temporales inférieures ont été activées bilatéralement, y compris le gyrus temporal moyen et le STS. Ces activations correspondent aux bases neuronales des processus de mentalisation tels que l'empathie [211,212] ou encore la théorie de l'esprit [213]. Parmi les autres régions activées, le STG et l'IFG appartiennent à des régions cérébrales associées aux processus de la cognition sociale, comme la perception de signaux auditifs et sociaux [214]. Ainsi, dans cette étude, notre tâche recrute principalement des zones cérébrales impliquées dans les interactions linguistiques et sociales qui impliquent des processus inférentiels de haut ordre cognitif [18]. Enfin, les activations en IRMf se sont révélées bilatéralement dans les zones temporales, pariétales et frontales qui chevauchent les domaines cérébraux de l'audition, du langage et du cerveau social décrits déjà dans la littérature [215,216].

Reproductibilité des activations chez les HC

Les activations induites par notre tâche écologique sont reproductibles. Nous avons trouvé un pourcentage moyen de chevauchement spatial de 63,51%. Cela correspond à la littérature avec des données allant de 31% à 94% pour les tâches sensorielles [199,217] et de 35% à 50% pour des tâches avec paradigme linguistique [198,217,218] chez les HC. De telles comparaisons doivent être prises avec précaution dû à des méthodologies différentes entre les études. À notre connaissance, une seule étude a évalué la reproductibilité globale dans une tâche d'IRM de cognition sociale [219]. Leurs résultats ont révélé une bonne reproductibilité des activations cérébrales générées par une tâche de cognition sociale, mais la méthodologie utilisant des coefficients de corrélation intraclasse était différente de la nôtre.

En ce qui concerne la reproductibilité locale, les activations concernant les domaines impliqués dans les processus auditifs et linguistiques ont été conformes à notre étude précédente [199]. Pour l'ensemble de nos cartes de RSD, nous retrouvons des valeurs entre

15% et 40% observées bilatéralement dans le STG. À notre connaissance, la reproductibilité locale pour une tâche de cognition sociale n'a pas été évaluée dans d'autres études.

Dans cette étude, nous n'avons détecté aucun facteur comme l'âge, le niveau de scolarité et la durée de l'intersession influençant la reproductibilité des activations.

Réseau de la cognition sociale chez les SZ comparé aux HC

Score de cognition sociale

De manière comportementale, des différences significatives entre les groupes ont été trouvées en termes de score de cognition sociale (par la LIS-V). Ce résultat suggère que les SZ ont bien un trouble de cognition sociale, en particulier dans l'attribution de l'intention à autrui [203].

Données fonctionnelles

Une baisse d'activation dans le gyrus temporal moyen droit avec pour cluster maximum les coordonnées 56, -58, 18 (x, y, z), a été trouvée chez les SZ par rapport aux HC. La localisation de ce cluster correspond à la TPJ droite selon la plateforme Neurosynth [220], une base de données d'IRMf regroupant près de 114000 études, et dont l'activation est fréquemment reportée dans des études portant sur la cognition sociale.

La diminution significative de l'activation neuronale au niveau de la TPJ droite chez les SZ par rapport aux HC peut refléter une altération fonctionnelle du cerveau social dans la schizophrénie. En effet, la TPJ droite est connue pour être une zone fortement connectée et impliquée dans des processus sociaux de haut niveau tels que la prise de perspective, l'empathie [221–223], la théorie de l'esprit [215,224–227] ; processus mentaux, impliqués pendant notre tâche, et montrés comme altérés dans la schizophrénie [18,151,228]. Cette hypoactivation fonctionnelle de la TPJ droite dans la schizophrénie et pendant les tâches de ToM est également bien documentée [228–230] et souligne le rôle clé de la TPJ droite lors des interactions sociales complexes.

Le signal dans la TPJ gauche ne différait pas entre les groupes. Cette zone étant moins spécifique à l'attribution mentale que sa contrepartie droite et de plus, elle serait plutôt liée à des indices sociaux plus généraux, impliquant des résonances motrices et non la ToM [231].

Aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée dans d'autres régions du cerveau social comme le cortex préfrontal ou le cortex cingulaire antérieur [226,232]. Cette région frontale est connue pour jouer un rôle clé dans la cognition sociale [233,234], mais les résultats sont encore incohérents dans la schizophrénie [18,235]. Une seconde explication pourrait être l'activation du cortex préfrontal pendant la tâche contrôle (Hindi), ce dernier étant composé de phase de silence et d'errance mentale, assimilé comme des tâches de repos dont les processus sont connus pour susciter le réseau du mode par défaut [236,237].

Cette étude propose une tâche intégrative nouvelle et reproductible, impliquant la cognition sociale et le langage, deux caractéristiques fondamentales des êtres humains et connues pour être altérées dans la schizophrénie. Elle cible l'implication des régions temporales et pariétales des réseaux de la cognition sociale. Par rapport aux HC, les SZ ont montré une hypoactivation de la TPJ droite, en accord avec la littérature. Ainsi, de par sa fiabilité lors du test-retest, notre paradigme pourrait être utilisé pour évaluer les effets des thérapies portant sur la cognition sociale dans la schizophrénie lors d'études longitudinales.

LIMITATIONS ET PERSPECTIVES

Plusieurs limites sont à envisager. Tout d'abord, nous n'avons pas étudié la reproductibilité d'activation chez les SZ, or les rares études longitudinales réalisées chez les SZ décrivent une moindre reproductibilité chez cette population et concluaient à une variabilité intrinsèque à la schizophrénie [198,238]. Maiza et ses collègues expliquent cela par une moins bonne performance à la tâche obtenue par les patients [198]. Alors que le score de performance ne semble pas nécessaire pour les tâches de bas niveau (i.e. sensori-motrices), cela semble l'être pour des tâches cognitives complexes [198]. Vu nos bons taux de reproductibilité, nous pouvons alors nous demander si notre tâche n'impliquerait pas des processus de bas niveaux (tâche d'écoute) en plus d'un processus de haut niveau (cognition sociale). A cet égard l'implication de la TPJ droite est aussi bien illustrée dans la cognition sociale [18], que dans les processus de compréhension [239].

En outre, notre tâche contrôle (écoute passive du film en Hindi) ne serait probablement pas optimale pour révéler l'ensemble du réseau de cognition sociale. En effet, lors de l'écoute passive, notre cerveau se met en stade d'errance, activant le réseau par défaut [236], connu pour également activer le réseau de la cognition sociale [227]. Il serait donc intéressant de

tester d'autres tâches contrôles, portant le même niveau d'attention mais sans activation du réseau de la cognition sociale.

La méthodologie étant établie, nous allons dans les parties suivantes chercher à connaître l'effet de la TMS sur le cerveau des patients souffrant de schizophrénie.

3

Impact de la TMS chez des patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs et/ou un déficit de la cognition sociale

Les résultats de cette étude ont été soumis dans une revue internationale de langue anglaise (cf. Annexe 6 & Annexe 7):

Briend F., Nathou C., Kauffmann F., Delcroix N., Lecardeur L., Etard O., Dollfus S. Medial prefrontal cortex theta burst stimulation in schizophrenic patients with impaired social cognition and predominant negative symptoms. *The World Journal Of Biological Psychiatry*. 2017.

Ces résultats ont également fait l'objet d'un chapitre de livre et d'une communication orale :

Briend F., Dollfus S. Apport de la spectroscopie par résonance magnétique dans la schizophrénie. In : Lavoisier. (Ed.). *Les Schizophrénies*. (En cours).

Briend F., Nathou C., Kauffmann F., Delcroix N., Lecardeur L., Etard O., Dollfus S. Theta burst stimulation on medial prefrontal cortex in schizophrenia patients with impaired social cognition: a pilot 1H-MRS study (2017). 30th ECNP Congress Paris 2017, Sep. 02-05.

Impact de la TMS chez des patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs et/ou un déficit de la cognition sociale.....	77
1. INTRODUCTION.....	78
2. ETAT DE L'ART.....	79
TMS ET COGNITION SOCIALE	79
3. METHODOLOGIES.....	81
Participants.....	81
Scores psychiatriques et de cognition sociale.....	82
Stimulation.....	83
IRM spectroscopique	85
Analyses statistiques	87
4. RESULTATS	89
5. DISCUSSION	99
6. LIMITATIONS ET PERSPECTIVES	102
Impact de la TMS sur le réseau de la cognition sociale.....	102
Impact de la TMS sur le niveau de métabolites d'intérêts.....	103

1. INTRODUCTION

La rTMS module les processus de cognition sociale [240–243]. Récemment cet effet de la stimulation sur la cognition sociale a été proposée comme thérapie dans les maladies mentales, et ce afin d'améliorer la plasticité sociale [244]. Aussi, notre équipe, a montré un lien entre un déficit de cognition sociale et un hypofonctionnement du CPM [148]. Les zones impliquées correspondaient à des régions clés de la ToM [149].

Dans cette étude, en cours et devant porté sur 20 patients, nous envisageons d'évaluer le déficit de cognition sociale avant et après séances de rTMS dirigée à l'aide d'un système de neuronavigation sur le cortex préfrontal. Afin d'évaluer la faisabilité et la spécificité de la stimulation du CPM, les effets de ce traitement seront comparés aux effets du même

traitement dirigé cette fois sur le cortex préfrontal dorsolatéral, impliquée également dans les symptômes négatifs de la schizophrénie, et aux effets placebo induits par une stimulation fictive (bobine *sham*).

Dans ce chapitre, nous allons donc étudier l'impact de la TBSi sur le cerveau des SZ présentant des symptômes négatifs et/ou un déficit de cognition sociale en ciblant deux régions, l'une étant le CPM, région clé des processus de cognition sociale [148,149], l'autre étant le CPDL, région clé impliquée dans la symptomatologie négative et à moindre mesure dans la cognition sociale chez les HC [241,245].

2. ETAT DE L'ART

TMS ET COGNITION SOCIALE

La stimulation non invasive du cerveau a déjà été utilisée dans le domaine de la cognition sociale, dans les domaines allant de l'empathie, à la résonance (motrice, sensorielle et affective), la discrimination soi-autre et la mentalisation, avec le potentiel de moduler ces différentes composantes [240]. A titre d'exemple, il est possible d'influer sur les jugements moraux (qui demandent la capacité à inférer des états mentaux à autrui) en perturbant la TPJ droite [246,247], ou encore de perturber la ToM cognitive (et non affective) en stimulant le CPDL [241]. En outre, deux études chez les HC ont montré un effet de la stimulation à basse fréquence sur l'attribution de l'intentionnalité hostile (augmentation si la TPJ droite est stimulée, diminution si c'est la TPJ gauche qui est stimulée) [242] et dans la perception sociale (moins bonne performance) [243].

TMS ET TROUBLE DE LA COGNITION SOCIALE DANS LA SCHIZOPHRENIE

Dans la très récente lettre de Currie et Nelson [107], cherchant à savoir si la TMS permettait d'améliorer la neurocognition, ils ont montré que sur seulement neuf études qui ont cherché une amélioration cognitive par TMS dans la schizophrénie, trois d'entre-elles examinaient spécifiquement la cognition sociale [248–250].

Alors que les études de l'équipe de Mehta [248] et celle de Rassovsky [249] étaient des études d'exploration fonctionnelle dans la schizophrénie grâce à la TMS, l'étude de Wölwer est thérapeutique [250]. Ainsi, ces derniers ont stimulé par TMS 10 Hz, le CPDL gauche chez dix-huit patients de manière active et chez quatorze de manière fictive (placebo). Ils ont montré que la rTMS améliorerait davantage la reconnaissance des expressions faciales (bonheur, peur, colère, surprise, dégoût et tristesse), altérée chez les SZ [251], pour les sujets traités de manière active plutôt que via le placebo.

L'effet de la TMS sur le cerveau social des SZ a donc été peu étudié, c'est ce que nous proposons de faire ici, en regardant les déficits neuronaux sous-tendant le déficit de cognition sociale chez des SZ, notamment à travers les taux métaboliques dont il existe un lien avec le trouble de cognition sociale (dans la prise de perspective et le Glx [252] et le fonctionnement social et la glutamine [253]).

C'est pourquoi dans la lignée d'une précédente étude [250] nous faisons l'hypothèse que l'augmentation de l'excitabilité du CPM induite par la TMS selon un protocole de type *thêta burst* intermittent améliorera les capacités de cognition sociale des SZ. Nous allons de plus chercher à caractériser l'effet de la TMS grâce à l'IRM multimodale, plus spécifiquement en regardant la variation du signal BOLD et les niveaux métaboliques.

Notre hypothèse est que l'amélioration des processus de cognition sociale est plus conséquente lorsque la TMS cible le CPM plutôt que le CPDL, cette dernière région étant moins spécifique de la cognition sociale et plutôt en lien avec les symptômes négatifs.

Nous faisons aussi l'hypothèse que l'amélioration des capacités de cognition sociale est sous-tendue par une normalisation du réseau fonctionnel de la cognition sociale.

Enfin, nous faisons l'hypothèse d'une normalisation des taux de neurométabolites après stimulation. En effet, le déficit de cognition sociale chez les SZ implique le CPM, et pourrait être dû à une diminution des volumes des substances grise et blanche de cette région [254,255] reflétée par une diminution du NAA [256,257]. Or la rTMS semble avoir un rôle dans la plasticité synaptique [258]. D'autre part, de récents travaux suspectent un lien entre le déficit glutamatergique et des altérations de la cognition sociale [252] or il semblerait que la rTMS pourrait augmenter le taux de glutamate [114,115].

3. METHODOLOGIES

Les résultats ici présentés sont ceux préliminaires d'une étude pilote actuellement en cours. Cette étude, enregistrée sur www.clinicaltrials.gov (NCT02440867), a été financé par un APRI (appel d'offre interne du CHU de Caen), et un prix délivré par la Fondation Perceneige-Fondamental, pour lequel nous avons obtenu les autorisations du Comité de Protection des Personnes et de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Le traitement sera délivré en double-aveugle en groupes parallèles sur 20 patients schizophrènes de façon différente dans trois bras. Dans un premier bras, le traitement sera délivré au niveau du CPM (n=6 patients). Dans un second bras, le traitement par TBSi sera délivré au niveau du DLPC (n=6 patients). Enfin dans un troisième bras, les patients recevront un traitement placebo délivré par une antenne *sham* (n=8 patients), ce qui nous permettra de renforcer nos résultats en s'affranchissant de l'effet placebo.

Ce protocole sera suivi d'un essai thérapeutique multicentrique (CHU de Caen et CH du Rouvray), financé par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique, portant sur 61 patients (18 patients pour chacun des 2 groupes actifs et 25 patients dans le groupe placebo) et visant à démontrer l'efficacité de la TBSi sur la cognition sociale et/ou la symptomatologie négative.

Participants

Sept SZ avec des diagnostics fondés sur les critères du DSM-IV-TR ; [201] ont été inclus. Sept HC ont aussi été inclus et appariés par âge, latéralité manuelle [202], niveau d'éducation scolaire et genre (cf. Tableau 7).

Chaque participant a donné son consentement éclairé par écrit après avoir reçu une information claire et détaillée, conformément aux dispositions relatives à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

	HC	SZ	<i>p-value</i>
	n=7	n=7	
Age (années)	41,88 (4,62)	41.79 (5.72)	<i>t-test</i> : 0.97
Genre (% hommes)	85%	85%	<i>Chi</i> ² : 1
Latéralité (% droitier)	100%	100%	<i>Chi</i> ² : 1
Niveau d'éducation ^a	13.57 (1.71)	14.14 (1.46)	<i>t-test</i> : 0.51
Score clinique			
PANSS score négatif		23.42 (2.57)	
SANS score global	/	13.85 (3.02)	/
SNS	/	18.42 (9.21)	/
Score cognitif			
LIS-V	13.33 (1.85)	19.06 (4.01)	<i>t-test</i> < 0.01
MASC			
ToM correct	30.57 (5.06)	25.57 (4.39)	<i>t-test</i> < 0.07
Excès de ToM	4.14 (1.06)	5.42 (3.10)	<i>t-test</i> < 0.33
Affaibl. de ToM	8.14 (3.28)	10.28 (2.28)	<i>t-test</i> < 0.18
Défaut de ToM	2 (2.23)	3.71 (3.45)	<i>W-test</i> < 0.29

^a Années d'études après le CP.

Tableau 7 | Caractéristiques démographiques, cliniques et cognitives de notre échantillon (HC : témoins sains, SZ : Patients). W : Wilcowon test.

Scores psychiatriques et de cognition sociale

Le statut psychopathologique de chaque patient a été évalué à l'aide de la PANSS [126], de la SANS (score global) [135] et de la *Self-report of Negative Symptoms* : SNS [109] (cf. Tableau 7). Le groupe témoin a été évalué quant à lui, pour éviter tout critère psychotique

ou de dépendance à certaines substances, par la MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview [259]).

Le profil de cognition sociale a été évalué pour l'ensemble des participants par la LIS-V [203] et le MASC (Movie for the Assessment of Social Cognition, [260]) (cf. Tableau 7).

Le MASC est une vidéo composée de 46 séquences mettant en scène un groupe d'amis se retrouvant un soir. Après chaque vidéo, une question portant sur différentes modalités des états mentaux (pensées, émotions, intentions) est proposée aux participants. Les états mentaux sont de valences positives, négatives ou neutres et se traduisent dans la vidéo par des intonations ou des gestes. Le MASC constitue donc une évaluation écologique et multidimensionnelle des capacités de la ToM. De plus, pour chacune des questions est proposé quatre réponses potentielles, cotées selon leur nature : une réponse correcte (« ToM correct »), une réponse mettant en évidence une compréhension unique littérale (« Défaut de ToM »), une réponse qui n'engage pas assez la capacité de ToM (« Affaiblissement de ToM »), ou au contraire une réponse sur-interprétative (« Excès de ToM »). Ceci permet d'évaluer, quand un participant présente un score total déficitaire, son profil de difficultés, d'un défaut de ToM à une tendance sur-interprétative [261].

Stimulation

La TBSi est délivrée, uniquement chez les SZ, de façon différente dans trois bras. Dans un premier bras, le traitement par TBSi est délivré au niveau du CPM (cf. Figure 16). Dans un second bras, le traitement sera délivré au niveau du CPDL (cf. Figure 16). Enfin dans un troisième bras, les patients recevront un traitement placebo délivré par une antenne *sham* (au niveau du préfrontal, et délivrant environ seulement 10% de l'intensité de stimulation). Il est important de noter que ce protocole utilise la stimulation guidée par neuronavigation, afin de stimuler de façon précise les cibles via des repères anatomiques :

Pour le CPM, dans le plan parasagittal où le sillon cingulaire (ou le sillon paracingulate lorsqu'il est visible) est le mieux vu, on détermine d'abord le point A comme le sommet de la convexité antérieure du sillon cingulaire. Ensuite, une ligne verticale est tracée passant par le point A. Le point B est déterminé comme étant la zone de jonction entre la substance grise et le LCR sur cette ligne. Le site de stimulation (croix bleue dans la Figure 16

ci-dessous, côté droit) est le milieu du segment déterminé par A et B. Pour le CPDL, le site de stimulation se situe entre le sillon frontal supérieur gauche et le sillon frontal inférieur gauche (croix bleue dans la Figure 16 ci-dessous, côté gauche).

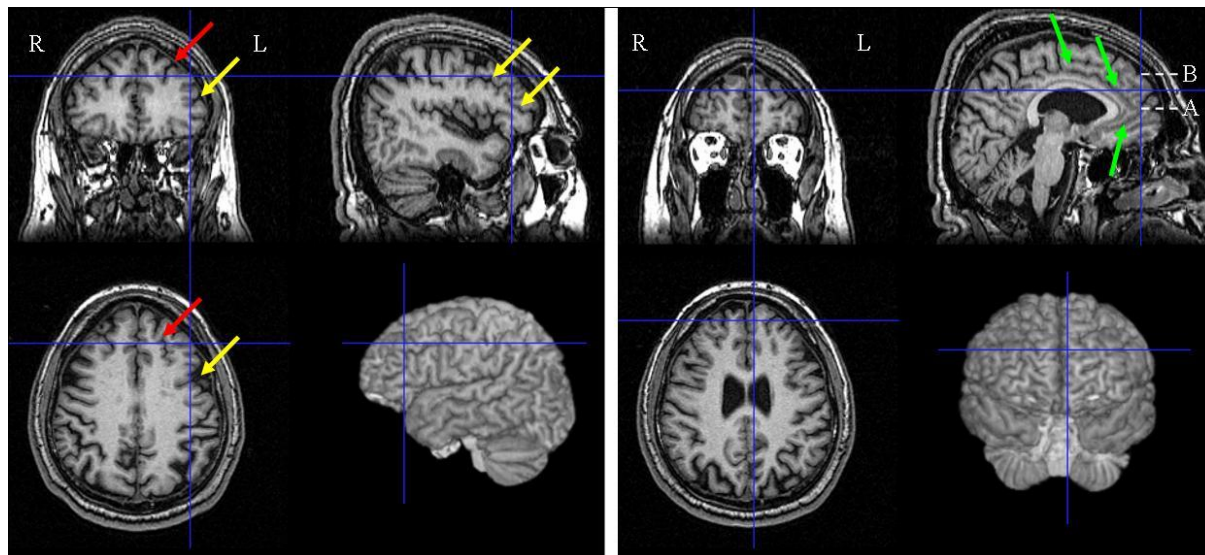


Figure 16 | Détermination de la cible du CPDL (partie gauche) et du CPM (partie droite). Flèche rouge: Sillon frontal supérieur; flèche jaune: sillon frontal inférieur; flèche verte: sillon cingulaire; croix bleue: cible de stimulation.

En thérapeutique, le choix d'un protocole de traitement à haute fréquence permet de réduire la durée du traitement, ce qui permet une souplesse d'organisation pour les patients et les soignants, plus grande qu'un traitement utilisant la basse fréquence, qui peut s'étaler sur plusieurs semaines. De plus les protocoles de type thêta burst semblent induire des effets plus importants et moins variables sur le cortex moteur que les protocoles conventionnels de stimulation à haute et basse fréquences [97]. La stimulation a alors été appliquée avec burst consistant en un triplet d'impulsions à 50 Hz répétées à une fréquence de 5 Hz d'intervalle 20 Hz à 80% du seuil moteur. Les patients ont reçu deux séances par jour pendant cinq jours consécutifs, pour un total de 6000 pulses (cf. Figure 17).

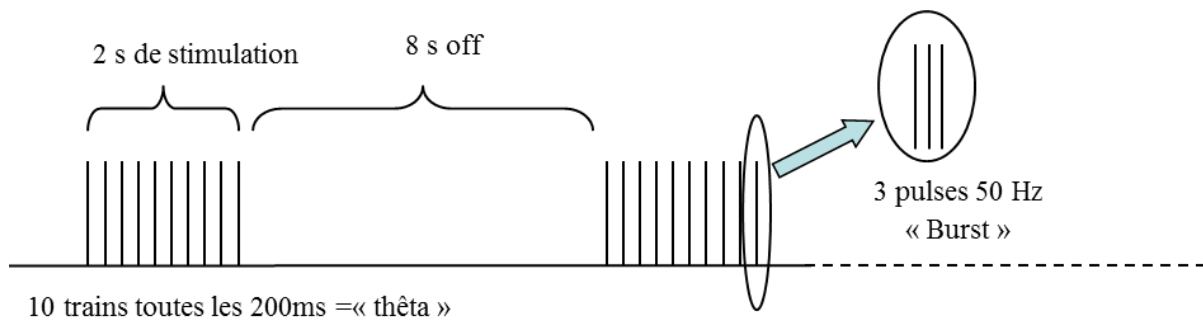


Figure 17 | Schéma de notre paradigme de stimulation magnétique transcrânienne (de type Thêta-Burst intermittent)

IRM spectroscopique

Paramètres d'acquisition

L'acquisition des images a été réalisée sur notre imageur 3 Tesla avec l'antenne 32 canaux. Dans un premier temps, nous avons réalisé l'acquisition de données structurales pondérée en T1 (même paramètres que précédemment). Puis, nous avons ensuite réalisé des acquisitions spectroscopiques en resting-state via une séquence PRESS avec les paramètres suivants : TE = 40 ms, TR = 2000 ms, Number Of Signal Averages (NSA) = 192 et de volume : 20 x 20 x 20 mm, pour une durée totale de 420 secondes par séquence.

Puisque nous avons 14 participants, dont 7 avec deux sessions ¹H-MRS, nous obtenons donc à ce jour 21 acquisitions.

Ajustement des VOIs

A partir de notre image T1, nous avons localisé nos trois VOIs (CPM, CPDL et CAL) selon nos critères exposés précédemment (cf. Les volumes d'intérêts (VOIs)).

Ajustement du spectre

Les spectres ont été automatiquement analysés et ajustés par le logiciel Tarquin [157]. La base de métabolites stimulée était composée des métabolites de la base « brain_full » de Tarquin et étaient les suivants : alanine, aspartate, Cr, PCr, GABA, Gln, Glu, glycerophosphocholine (GPC), phospho-choline (PCh), myo-inositol, lactate, NAA, NAAG, scyllo-inositol, ainsi que des lipides et des macromolécules. Certaines sommes étaient aussi reportées:

Cr+PCr (la total-creatine), GPC+PCh (total-choline), NAA+NAAG (le NAA total) et le Glx=Gln +Glu (Glutamate total). Seuls les métabolites avec un bon ajustement à leur modèle, mesurés avec un CRLB < à 50% étaient analysés [152].

Correction du volume partiel

Les résultats obtenus par Tarquin ont ensuite été corrigés selon leur volume partiel (% de substances grise, blanche et de LCR segmentés par SPM8) et selon les effets de relaxation (à partir d'une moyenne des valeurs de la littérature) puis estimés en millimolaire (mM) par rapport à la concentration de l'eau connue des tissus cérébraux [153].

Recouvrements et distances relatives

La localisation des VOIs a été déterminée à partir de l'image T1 et des fichiers SPAR/SDAT correspondants à chaque spectres. A l'aide du logiciel BIU, nous avons ensuite créé un masque depuis leur T1 correspondant à la dimension et à l'emplacement de nos VOIs. Puis, nous avons placé ces masques dans un espace commun (MNI) à partir des fonctions « coregister » (pour une même personne entre deux sessions IRM) et « Normalise » (pour comparer l'ensemble des masques de nos 21 spectres) de SPM12.

Ensuite, nous avons calculé, seulement pour les patients, le recouvrement et la distance relative intra-session. Le recouvrement correspondant au chevauchement commun entre le masque de la session 1 et le masque de la session 2, sur 8000 (le volume d'un VOI). La distance relative correspond quant à elle à la distance entre le centre des masques des deux sessions.

Pour l'ensemble des sujets, nous avons aussi calculé la distance relative inter-session. La normalisation déformant le VOI d'origine, nous avons préféré évaluer la distance moyenne des centres des VOIs de chaque acquisition par rapport à un VOI théorique issu de la moyenne de l'ensemble des acquisitions (soit la moyenne de nos 21 acquisitions).

Analyses statistiques

Impact de la TMS sur les scores psychiatriques et de cognition sociale

Notre hypothèse postulait après stimulation, une amélioration des scores psychiatriques et cognitifs chez les patients ayant reçu un traitement. Pour tester cette normalisation, des comparaisons de moyennes ont été effectuées.

Avant traitement

D'abord, avant traitement, les différences entre les SZ et les HC pour les scores de cognition sociale (LIS-V et ceux de la MASC) ont été analysées en utilisant un test *t* de Student.

Après traitement

Pour évaluer les différences de scores pour chaque groupe de SZ selon la stimulation, les données seront soumises à des statistiques descriptives, notre petit échantillon empêchant de faire des statistiques robustes.

Impact de la TMS sur le réseau de la cognition sociale

Notre hypothèse postulait après stimulation, une augmentation des variations de signal BOLD au niveau de l'épicentre des stimulations (CPM ou CPDL) chez les SZ ayant reçu un traitement, allant dans le sens d'une normalisation du signal BOLD tendant vers celui des HC. Pour tester cette modulation, des comparaisons de moyennes ont été effectuées.

Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche chez l'ensemble des participants

Pour identifier le réseau fonctionnel impliqué lors de la tâche de cognition sociale, nous avons entré les cartes de contraste des sessions 1 de chaque participant ($n = 7\text{HC} + 7\text{SZ}$), dans un modèle simple (*One sample t-test*, SPM12) afin de produire une carte fonctionnelle moyenne pour tous les sujets. Le seuil de significativité a été défini comme $P < 0.001$, non corrigé et avec une taille de cluster minimale de 20 voxels. Les coordonnées ont été rapportées dans un atlas automatisé (AAL) [205].

Impact de la TMS sur le réseau impliqué durant la tâche

Avant traitement

Avant traitement, les différences de groupes ont été analysées sous SPM12 en utilisant un test *t* de *Student* pour deux échantillons (Two sample t-test, SPM12). Le seuil de significativité a été fixé à $P < 0.001$, non corrigé et le nombre de voxels (*k*) minimum à 10.

Après traitement

Pour évaluer les différences de variation du signal BOLD pour chaque groupe de SZ selon la stimulation, les données ont été soumises à une ANOVA (*ANalyse Of VAriance*) mixte à deux voies avec la variable « participant » en effet aléatoire, et les variables « stimulation » (CPM, CPDL et *sham*) et « session » (session 1 *versus* session 2) comme effets fixes. Ce test a été réalisé via SnPM13 [262], le pendant non paramétrique de SPM12 - Statistical Non-Parametrical Mapping, Department of Statistics, University of Warwick).

Le seuil de significativité a été fixé à $P < 0.001$, non corrigé pour les comparaisons multiples et le nombre de voxels (*k*) minimum à 10.

Impact de la stimulation sur le niveau de métabolites d'intérêts

Notre hypothèse postulait après stimulation, une amélioration des niveaux de Glu total et de NAA chez les SZ ayant reçu un traitement, et ce, au niveau du VOI le plus proche du lieu de leur stimulation. Pour tester cette hypothèse, des comparaisons de moyennes ont été effectuées.

Recouvrements et distances entre les VOIs

Seule une statistique descriptive a été réalisée pour le recouvrement et la distance-intra et inter-session.

Niveaux métaboliques

Avant traitement

Avant traitement, les différences de groupes ont été analysées en utilisant un test *t* de *Student* ou de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Après traitement

Pour évaluer les différences de concentrations métaboliques pour chaque groupe de SZ selon la stimulation, les données ont été décrites de manière descriptive, l'échantillon étant trop petit pour être soumis à une statistique.

4. RESULTATS

Impact de la TMS sur les scores psychiatriques

Après traitement

L'ensemble des résultats est présenté sur le tableau ci-dessous (cf. Tableau 8).

Nous observons, après stimulation du CPM une baisse de la symptomatologie négative évaluée avec la SNS. Les autres tests cliniques ne montrent pas de modulation importante.

Après stimulation du CPDL, aucune baisse importante des symptômes négatifs n'est marquée par la PANSS négative, la SNS et la SANS (score global).

Après stimulation placebo, l'ensemble des scores psychiatriques diminue.

	SZ_CPM		SZ_CPDL		SZ_sham	
	Session1. n=2	Session2. n=2	Session1. n=2	Session2. n=2	Session1. n=3	Session2. n=3
PANSS score négatif	23.50 (1.96)	25.00 (1.96)	23.00 (1.96)	21.00 (1.96)	23.66 (1.60)	18.66 (1.60)
SANS score global	15.00 (1.99)	15.50 (1.99)	10.50 (1.99)	9.00 (1.99)	15.33 (1.62)	13.00 (1.62)
SNS	16.50 (6.62)	12.50 (6.62)	15.00 (6.62)	17.00 (6.62)	22.00 (5.40)	16.33 (5.40)

Tableau 8 | Moyenne et erreur standard des scores psychiatriques avant (session 1) et après traitement (session 2) pour l'ensemble des groupes de SZ (SZ_CPM : SZ traités au niveau du CPM, SZ_CPDL : SZ traités au niveau du CPM, SZ_sham : SZ traités par placebo).

Impact de la TMS sur les scores de cognition sociale

Avant traitement

Entre les SZ et les HC, des différences significatives ont été identifiées pour la LIS-V ($t= 3.42$, $P < 0.01$) et une tendance pour le score de ToM correct du MASC ($t= 1.97$, $P = 0.07$). Cependant aucune différence significative n'a été retrouvée pour les autres sous-scores du MASC, bien que les différences entre les groupes soient notables : excès de ToM ($t= -1.03$, $P = 0.33$), affaiblissement de ToM ($t= -1.41$, $P = 0.18$) et défaut de ToM ($t= -1.10$, $P = 0.29$) (cf. Tableau 7).

Après traitement

L'ensemble des résultats est présent sur le tableau ci-dessous (cf. Tableau 9). Deux SZ ont été stimulés au niveau du CPM, deux au niveau du CPDL et enfin trois ont été traités par placebo.

Nous observons, après stimulation du CPM une amélioration de la symptomatologie du trouble de cognition sociale. En effet, le score de LIS, les scores de MASC « excès de ToM » et « défaut de ToM » diminuent, alors que le score de MASC « TOM correct » augmente.

Après stimulation du CPDL, les résultats sont plus contrastés. Le score de LIS, les scores de MASC « ToM correct » et de « défaut de ToM » diminuent, alors que les scores de MASC « excès de Tom » et « affaiblissement de ToM » augmentent.

Après stimulation placebo, le score de LIS et le score de MASC « affaiblissement de ToM » diminuent, alors que le score de MASC « excès de Tom » augmente. Les autres scores ne sont pas modulés.

	SZ_CPM		SZ_CPDL		SZ_sham	
	Session1. n=2	Session2. n=2	Session1. n=2	Session2. n=2	Session1. n=3	Session2. n=3
LIS-V	22.26 (2.02)	19.85 (2.02)	20.50 (2.02)	18.80 (2.02)	15.97 (1.64)	13.00 (1.64)
MASC						
ToM correct	24.00 (3.06)	28.50 (3.06)	23.50 (3.06)	21.50 (3.06)	28.00 (2.50)	28.66 (2.50)
Excès de ToM	9.00 (2.40)	5.00 (2.40)	3.50 (2.40)	5.00 (2.40)	4.33 (1.96)	6.33 (1.96)
Affaibl. de Tom	8.50 (1.37)	8.50 (1.37)	11.00 (1.37)	14.50 (1.37)	11.00 (1.12)	8.66 (1.12)
Défaut de ToM	3.50 (1.77)	2.50 (1.77)	7.00 (1.77)	4.00 (1.77)	1.66 (1.44)	1.33 (1.44)

Tableau 9 | Moyenne et erreur standard des scores de cognition sociale avant (session 1) et après traitement (session 2) pour l'ensemble des groupes de SZ (SZ_CPM : SZ traités au niveau du CPM, SZ_CPDL : SZ traités au niveau du CPM, SZ_sham : SZ traités par placebo).

Impact de la TMS sur le réseau de la cognition sociale

Réseau fonctionnel impliqué durant la tâche chez l'ensemble des participants

Comme présenté sur le Tableau 10, nous observons les principales activations de notre tâche pour le contraste *condition intentionnelle* (film en Français) *versus condition contrôle* (film en Hindi) (INT > HIN). Les activations étaient semblables à celles de l'étude 1: des variations du signal BOLD sont retrouvées de manière bilatérale dans les gyri temporaux supérieurs et moyens, y compris leurs pôles, ainsi qu'au niveau du gyrus frontal inférieur (IFG), de la zone préfrontale médiane gauche et l'hippocampe droit.

Région Labélisée (AAL Atlas)	Voxels	t-value	coordonnées		
			MNI (x, y, z)	x	y
Nom du contraste: film Français > film Hindi					
R Hippocampus	197	8.9828	28	-8	-18
L IFG (p. Triangularis)	196	7.8633	-40	18	16
R Gyrus Temporal Moyen	1408	7.2979	54	-36	0
		7.2124	46	-46	16
		6.0931	56	-2	-18
L Gyrus Temporal Moyen	601	6.7982	-62	-36	14
		5.0607	-48	-48	2
L Inferior temporal	466	6.3408	-40	10	-40
L Gyrus Temporal Moyen		5.2103	-54	-4	-16
L Gyrus Frontal Médian/Postérieur	38	5.3477	-4	16	62
R IFG (p. Triangularis)	51	5.1955	38	18	16
L Pôle Temporal Supérieur	66	4.6788	-34	-12	-20

R: Droite (Right); L: Gauche (Left); IFG: Inferior Frontal Gyrus; MCC: Middle Cingulate Cortex.

Tableau 10 | Analyse sur cerveau entier de l'effet de la tâche pour n=7 SZ et n=7 HC. P < 0.001 non corrigée.

Impact de la TMS sur le réseau impliqué durant la tâche

Avant traitement

Entre les SZ et les HC, aucun voxel significatif n'a été identifié ($t=3.92$ à $P<0.001$ non corrigé) avec SPM12.

Après traitement

L'ANOVA n'a mis aucun voxel en évidence pour un effet « groupe » ($F= 18.49$ à $P < 0.001$ non corrigé) ni pour un effet session ($F= 25.41$ à $P < 0.001$ non corrigé), ni pour l'interaction groupe x session ($F= 18.49$ à $P < 0.001$ non corrigé).

Impact de la TMS sur le niveau de métabolites d'intérêts

Recouvrements et distances entre les VOIs

Recouvrements et distances intra-session

Seuls les SZ ont deux sessions, cette partie ne s'applique donc qu'à ces 7 participants. Les recouvrements entre deux sessions d'intervalle 37.28 ± 4.64 jours, sont pour le CPM de (Moyenne \pm erreur standard) : 83.93 ± 6.76 %, étendue [71.47 à 91.67%], pour le CPDL de 90.53 ± 4.55 %, étendue [84.60 à 96.50%] et pour la CAL 90.84 ± 5.17 %, étendue [80.70 à 95.77%]. Respectivement, les distances entre les deux centres des VOIs sont de 2.14 ± 1.49 mm, étendue [0.70 à 5.10 mm], 1.08 ± 0.70 mm, étendue [0.40 à 2.26 mm], et 1.21 ± 0.63 mm, étendue [0.47 à 2.37 mm] (cf. Figure 18).

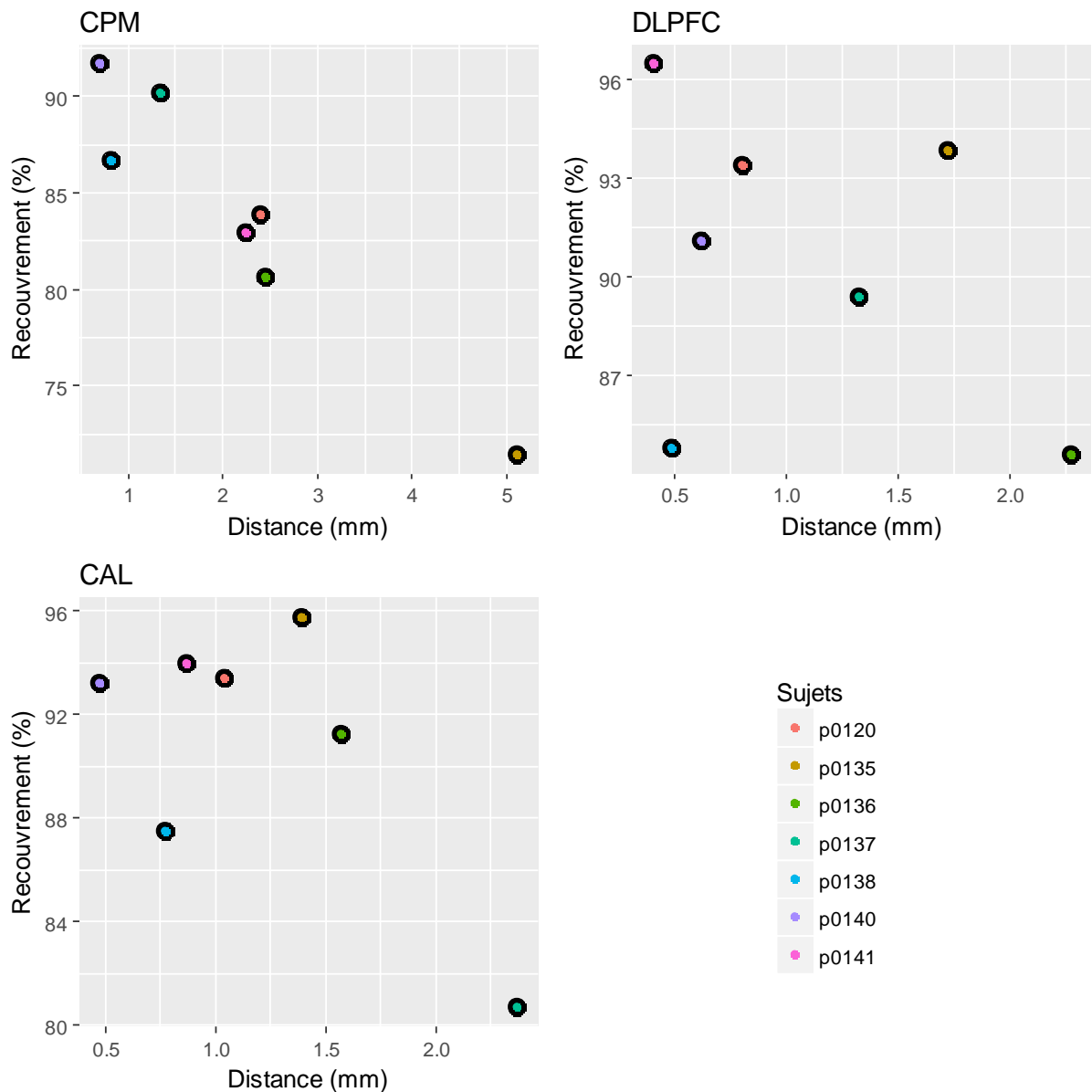


Figure 18 | Recouvrement en (%) et distance (mm) entre deux VOIs des deux sessions de spectroscopie, pour les trois volumes d'intérêt : CPM (cortex préfrontal médian), CPDL (cortex préfrontal dorso-latéral) et CAL (scissure calcarine).

Distances inter-session (par rapport à centre moyen)

La distance moyenne entre les centres de nos VOIs idéaux (la moyenne de nos 21 spectroscopies) et les VOIs de nos participants est de 7.49 ± 4.47 mm, étendue [1.04 18.66 mm] pour le CPM, de 6.88 ± 4.65 mm, étendue [1.47 19.79 mm] pour le CPDL et de 7.24 ± 3.09 mm, étendue [2.18 13.34 mm] pour la CAL.

Niveaux métaboliques

Les spectres ne respectant pas la limite imposée de $CRLB < 50\%$ ont été exclus des analyses.

Concentration corrigée du NAA total

Avant traitement

Entre les SZ et les HC (cf. Figure 19), des différences significatives ont été identifiées pour le niveau de NAA, au niveau du CPM (moyenne \pm erreur standard, HC vs SZ) : (n=7 HC vs 7 SZ) 15.45 ± 0.92 vs 13.94 ± 2.00 ; (t= 1.80, P =0.09, tendance) et du CPDL : (n=6 HC vs 6 SZ) 15.18 ± 1.02 vs 12.64 ± 2.28 ; (t= 2.48 P =0.03), mais non pour la CAL : (n=4 HC vs 4 SZ) 15.52 ± 0.61 vs 15.70 ± 0.71 ; (t= -0.39, P =0.70).

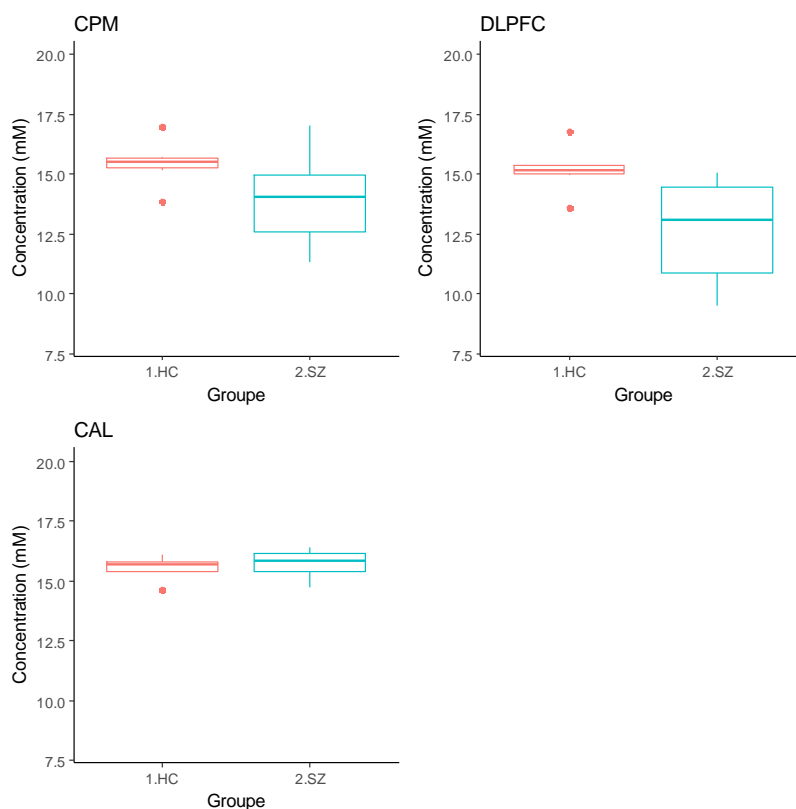


Figure 19 | Niveau de NAA corrigé lors de la session 1, au niveau des trois volumes d'intérêt : CPM (cortex préfrontal médian), CPDL (cortex préfrontal dorso-latéral) et CAL (scissure calcarine). Concentration pour les deux groupes (HC : témoins sains, SZ : Patients souffrant de schizophrénie). Présentation en boxplot (présentation de la concentration à 25%, à la médiane et à 75%).

Après traitement

L'ensemble des résultats pour les trois régions est présenté sur la Figure 20. On peut observer, qu'après stimulation du CPM, il y a une augmentation du NAA dans le volume d'intérêt homonyme. Plus éloigné de la stimulation, au niveau des VOIs que sont le CPDL et la CAL, il ne semble pas y avoir de changement.

Concernant la stimulation au niveau du CPDL, une augmentation du NAA est présente au niveau du VOI CPM.

La stimulation placebo n'induit pas de changement du niveau de NAA au sein des trois VOIs.

Le VOI CAL rapporte peu de résultats, signe d'une grande exclusion (CRLB>50%) des spectres (en session 2 : 4/7 spectres exclus).

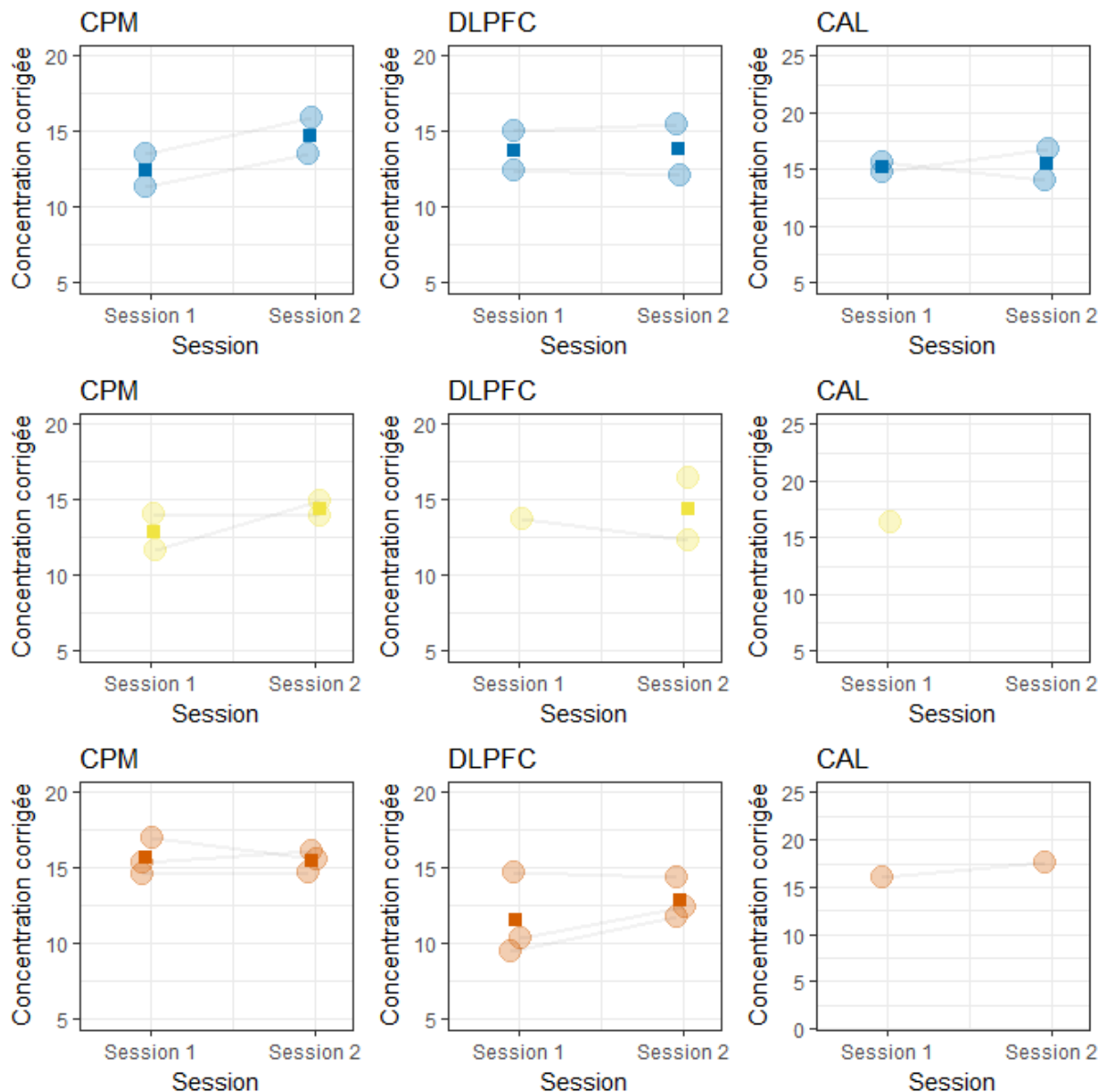


Figure 20 | Niveau de NAA corrigé pour les SZ avant (session 1) et après traitement (session 2), au niveau des trois volumes d'intérêts : CPM (cortex préfrontal médian), CPDL (cortex préfrontal dorso-latéral) et CAL (scissure calcarine). Chaque ligne (et point) désigne un sujet avant et après traitement, le trait horizontal correspond à la moyenne des valeurs d'un même groupe (En bleu : Stimulation du CPM, en jaune : Stimulation du CPDL, en orange : Stimulation placebo).

Concentration corrigée du Glutamate total (Glx)

Avant traitement

Entre les SZ et les HC (cf. Figure 21), aucune différence significative n'a été montrée pour le niveau de Glx, au niveau du CPM (moyenne \pm erreur standard, HC vs SZ) : (n=6 HC vs 6 SZ) 24.58 ± 2.26 vs 24.50 ± 4.05 ; (t= 0.04, P =0.96), du CPDL : (n=5 HC vs 6 SZ) 21.50

± 5.99 vs 28.05 ± 8.59 ; (W= 6, P =0.12) et de la CAL : (n=6 HC vs 2 SZ) 16.38 ± 10.22 vs 11.01 ± 11.88 ; (W= 9, P =0.42).

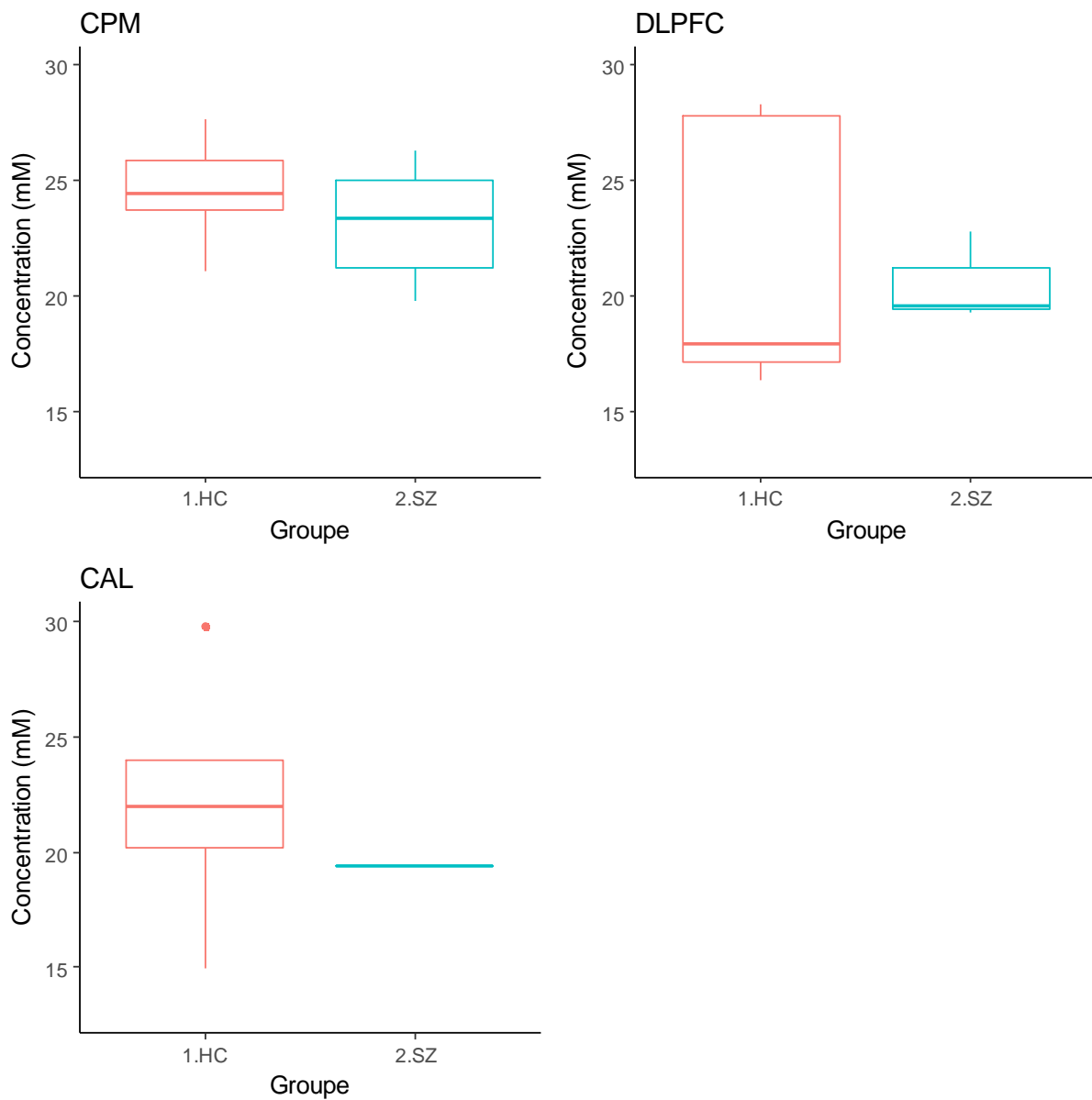


Figure 21 | Niveau de Glx corrigé lors de la session 1, au niveau des trois volumes d'intérêts : CPM (cortex préfrontal médian), CPDL (cortex préfrontal dorso-latéral) et CAL (scissure calcarine). Concentration pour les deux groupes (HC : témoins sains, SZ : Patients souffrant de schizophrénie). Présentation en boxplot (présentation de la concentration à 25%, à la médiane et à 75%).

Après traitement

Dès lors, nous observons que le Glx souffre du manque de données valides (CRLB>50%), et ce pour toutes les régions analysées, cela est d'autant plus important pour le

VOI de la CAL (cf. Figure 22). Ce pourquoi nous ne pouvons conclure des résultats pour la stimulation au niveau du CPM et celle du CPDL.

Cependant, la stimulation placebo semble induire une légère baisse du Glx au niveau du CPM et du CPDL.

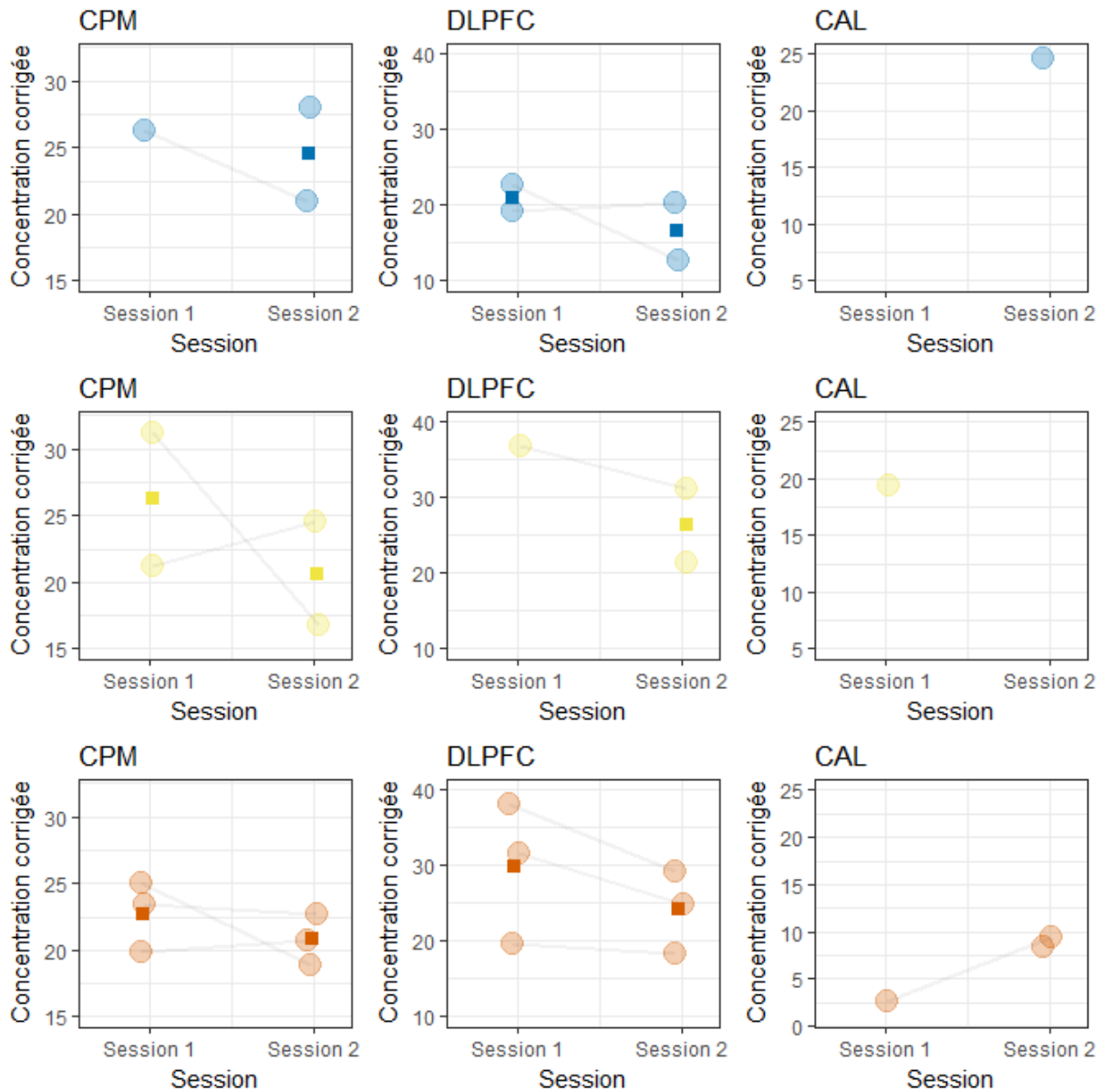


Figure 22 | Niveau de Glx corrigé pour les SZ avant (session 1) et après traitement (session 2), au niveau des trois volumes d'intérêts : CPM (cortex préfrontal médian), CPDL (cortex préfrontal dorso-latéral) et CAL (scissure calcarine). Chaque ligne désigne un sujet avant et après traitement, le trait horizontal correspond à la moyenne des valeurs d'un même groupe (groupe bleu : Stimulation du CPM, groupe jaune : Stimulation du CPDL, groupe orange : Stimulation placebo).

5. DISCUSSION

Cette étude préliminaire montre que la TBSi appliquée au niveau du CPM améliore le trouble de cognition sociale et à moindre mesure, la symptomatologie négative, chez les patients schizophrènes. Cette amélioration ne semble pas être sous-tendue par une variation du signal BOLD. Cependant, une augmentation du NAA semble être induite après stimulation du CPM, les résultats sont plus contrastés pour le Glx. Un repositionnement des volumes d'intérêts entre deux sessions à partir de marqueur anatomique présente une bonne reproductibilité.

Impact de la TMS sur les scores psychiatriques et de cognition sociale

Avant traitement, des différences significatives entre les groupes ont été trouvées en termes de score de cognition sociale par la LIS-V. Ce résultat suggère que les SZ ont un trouble de cognition sociale, en particulier dans l'attribution de l'intention à autrui [203]. Ce résultat n'est pas confirmé par le MASC. A l'issue du traitement par TBSi, délivré au niveau du CPM, il est observé que les patients ont un meilleur fonctionnement des processus de cognition sociale. Ils attribueraient mieux les intentions à autrui selon la LIS-V, résultats concordant avec le MASC puisque selon ce dernier test, les SZ hypermentalisent (score « excès de ToM ») moins et infèreraient plus correctement et davantage des états mentaux à autrui (scores « défaut de ToM » et « correct ToM »). Alors que l'ensemble des résultats pour ces deux tests est en concordance, des résultats contradictoires sont retrouvés après la stimulation au niveau du CPDL. En effet, les résultats montrent à la fois une plus grande hypermentalisation et une plus grande hypomentalisation (score « affaiblissement de ToM »). Ceci allant dans le sens de notre hypothèse de départ et montrant la plus grande spécificité du CPM comme région cible de la cognition sociale. La stimulation placebo contraste quant à elle par une possible amélioration du trouble de cognition sociale montrée par la LIS-V et une plus grande hypermentalisation montrée par le MASC. Selon la zone ciblée, la rTMS pourrait donc améliorer les processus de cognition sociale [250].

La stimulation du CPM, zone que l'on rappelle être impliquée dans le trouble de cognition sociale et de la symptomatologie négative dans la schizophrénie [148,185,263],

engendre une amélioration des symptômes négatifs par la SNS et non par les autres échelles cliniques. Ce résultat va dans le sens de l'effet bénéfique de la rTMS comme traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie [92,100–102]. La SNS est un auto-questionnaire, se focalisant sur les symptômes négatifs ressentis par le patient et pourrait donc se révéler être plus sensible aux thérapeutiques que les deux autres [109].

La stimulation par placebo montre aussi une amélioration des symptômes négatifs, démontrant l'importance d'avoir un groupe contrôle dans les études thérapeutiques [95], et souligne l'importance de la relation médecin-malade dans la prise en charge des patients.

Impact de la TMS sur le réseau de la cognition sociale

Nous ne retrouvons pas d'influence de la TBSi sur les activations cérébrales. Un autre protocole de stimulation n'a également pas trouvé de modifications d'activation sous-tendant l'amélioration des symptômes négatifs dans la schizophrénie [136]. Ce résultat est certainement imputable à notre paradigme d'IRMf qui active peu/pas le CPM et le CPDL. Or, l'effet de la rTMS sur le cerveau est souvent situé à l'épicentre de la stimulation [120], nous n'avons donc pas moyen d'observer l'effet de la TMS sur les activations du CPM puisque celles-ci n'ont pu être détectées avec le paradigme d'IRMf.

Impact de la TMS sur le niveau des métabolites d'intérêts

Le bon repositionnement des VOIs dans les études longitudinales en spectroscopie est axiomatique à la méthodologie de la recherche. A notre connaissance, l'ensemble des procédures de repositionnement des VOIs en ¹H-MRS est guidé à partir de repères anatomiques conduits par un expert en neuro-anatomie (pour exception, sur IRM General Electric 3T [264]). Nos résultats montrent que ce repositionnement manuel, additionné par la suite à une correction du volume partiel gommant les différences de compositions des tissus cérébraux (et donc normalisant les concentrations métaboliques), est suffisant pour analyser les résultats d'une étude longitudinale sans douter de la variabilité rajoutée par le repositionnement. De plus amples études avec validation statistique devront confirmer ces résultats lorsque l'échantillon de participants sera augmenté.

La TMS pourrait influencer la plasticité neuronale en induisant des changements corticaux dans la substance grise en augmentant le turn-over des synapses [141] et pourrait donc potentiellement augmenter le niveau de NAA. En outre, après rTMS, il a été montré une

augmentation du NAA chez des patients souffrant de dépression et répondant positivement à la thérapie [265]. Secondement, deux études ont déjà montré des élévations glutamatergiques après stimulation sur des SZ déficitaires [114,115].

Dans la lignée de nos précédents travaux [52,53], en écho avec les résultats de la littérature récente [48,49] et de notre revue de la littérature (cf. Déficits neurométaboliques dans la & Annexe 5) nous trouvons une réduction du NAA localisée au niveau du CPM et du CPDL dans la schizophrénie. Au niveau du CPM, ce taux est augmenté après stimulation par TBSi cinq semaines après traitement. Ces résultats contrastent avec les travaux de Dlabac-de Lange qui ne trouve pas d'effet de la TMS sur le taux de NAA [115]. Plusieurs explications pourraient expliquer ce contraste. Au-delà de notre manque de puissance statistique évident, il est possible que l'équipe de Dlabac-de-Lange n'ait pas attendu assez longtemps pour réaliser la seconde session de spectroscopie (réalisé seulement une semaine après), ce qui ne permettrait pas de provoquer un changement structurel neuronal. L'augmentation de NAA que l'on retrouve dans notre étude semble seulement locale puisqu'elle n'est pas retrouvée dans les autres régions d'analyse spectroscopique.

Dans cette présente étude, nous ne retrouvons pas de diminution du taux de glutamate (total) dans la schizophrénie. Les méta-analyses portant sur le glutamate et apparentés présentent des résultats assez hétérogènes. Cependant, il semblerait que l'altération glutamatergique (taux élevé de glutamate) serait plus évidente en début de schizophrénie ou chez des patients non médicamenteux [47,54], puis elle serait abrasée par les antipsychotiques, excepté au niveau du cortex frontal dorso-médian [51]. Or nos patients étaient tous sous médication durant le protocole. Nos résultats ne permettent pas de confronter nos données à celle de la littérature sur l'impact de la stimulation sur la concentration de glutamate [114,115], et ce de par une mauvaise estimation du signal composant nos spectres. En effet, le temps d'acquisition pour un volume en spectroscopie est relativement long (7 min), créant des sources de variabilité plus importantes (mouvement des participants, inhomogénéités de champ) et s'additionnant à la difficulté à estimer le glutamate. De plus, nous n'aurions probablement pas trouvé de modulation glutamatergique car notre intervalle de vérification de l'effet est possiblement trop long, le taux de glutamate diminuant conséquemment deux semaines après stimulation [114]. Tout comme les deux études ayant étudié la stimulation et Glx, il serait préférable de réaliser la seconde session de spectroscopie dans la semaine du traitement.

Vu le fort taux de variabilité et la difficulté à estimer les concentrations au niveau de la CAL, il serait préférable de choisir une région contrôle moins fluctuante comme par exemple le corps calleux (composé seulement de substance blanche) ou bien le noyau caudé (seulement de substance grise) [182].

En conclusion, cibler le CPM pourrait être une nouvelle approche thérapeutique pour améliorer un déficit de la cognition sociale, et normaliser une réduction du NAA chez des SZ. La variabilité, qu'elle soit méthodologique ou intra-individuelle, de nos résultats oblige d'inclure un plus grand nombre de participants, nos futurs résultats viendront donc étoffer ces résultats préliminaires.

6. LIMITATIONS ET PERSPECTIVES

Impact de la TMS sur le réseau de la cognition sociale

Nous n'observons pas d'effet de la stimulation sur la variation du signal BOLD, cela peut être dû à un effet de taille de l'échantillon, au fait que rien ne se passe, au fait que l'on ne regarde pas les régions cérébrales concernées par la modulation, ou bien pas de la bonne manière puisque l'on cherche une modulation seulement à travers le principe de la ségrégation fonctionnelle alors qu'il faudrait peut-être regarder l'intégration fonctionnelle (étude de connectivité fonctionnelle), montrée altérée dans la cognition sociale chez les SZ [266]. Cette étude se poursuit actuellement avec l'inclusion de participants supplémentaires. Une analyse de connectivité fonctionnelle sera envisagée, soit avec des régions graines identifiées par notre tâche en IRMf, ou bien même sur le cerveau entier, par l'analyse de séquences de repos.

Impact de la TMS sur le niveau de métabolites d'intérêts

Nous avons précédemment montré sur la base de notre échantillon (cf. Analyse de répétabilité et reproductibilité), que nous devons observer pour le Glx une augmentation de 2.79 mM pour le CPM et de 4.80 mM pour obtenir un effet de la TMS. Nous manquons pour le moment de patients pour atteindre ces valeurs. De plus il serait probablement bénéfique d'utiliser des séquences plus spécifiques en spectroscopie, telle que la SPECIAL [177] ou la PR-STEAM [178] nous permettant d'optimiser l'analyse du Glx et donc de baisser ces écarts à atteindre.

Avec un plus grand nombre de participants, il serait intéressant de regarder si le taux de certains métabolites corrèle avec le trouble de cognition sociale (déjà montré entre la prise de perspective et le Glx : [252] et le fonctionnement social et la glutamine [253]) et ainsi de confirmer si cette amélioration clinique est corrélée avec une modification de concentration des métabolites. Ou encore faire un pont entre ségrégation fonctionnelle et intégration fonctionnelle, en regardant la corrélation entre le taux de métabolites et la connectivité fonctionnelle (bien que cette corrélation n'a cependant pas été retrouvée [55]).

Récemment, il a été montré lors d'étude de ¹H-MRS fonctionnelle (avec paradigme évènementiel), qu'il était possible durant une tâche cognitive d'observer des modulations de niveaux de métabolites lors d'événements cognitifs (pour la choline : [267]; pour le glutamate : [268]) ; cela suggère une modulation possible des taux de métabolites cérébraux. Nous avons pour notre part effectué nos séquences spectroscopiques au repos, séquence où la pensée est en perpétuelle errance. Après l'examen nous avons demandé à chaque participant de réaliser un questionnaire semi-structuré évaluant les pensées introspectives durant cette séquence d'acquisition. Ce questionnaire, corrélé aux taux de métabolites, nous permettrait d'identifier si des profils métaboliques dépendent ou non de l'état de repos du participant et ainsi dans le futur de mieux caractériser le profil métabolique de chacun.

En outre, la schizophrénie présente d'importantes hétérogénéités cliniques, faisant de ce trouble, un trouble protéiforme [7,40] : des variabilités individuelles sont retrouvées dans la schizophrénie en termes structurel [141,142,269] ou fonctionnel [2,140,270]. Par conséquent, les différentes formes cliniques, selon l'intensité des symptômes, ne correspondent pas forcément aux mêmes mécanismes neurobiologiques chez tous les patients. Il serait donc intéressant de prolonger ces études en cherchant à identifier des sous-types biologiques avec

profils métaboliques homogènes de patients, puis de déterminer si la TMS est efficace selon ces profils afin de permettre un traitement par stimulation personnalisée [271–273].

La variabilité intra-individuelle faisant fluctuer la réponse au traitement [140,142,258], il serait intéressant à travers l'Open Data, comme il existe pour les données en IRMf (Open fMRI), de créer une base de données libre de spectroscopie afin de pouvoir regarder les profils métaboliques des SZ, afin ensuite de permettre une médecine personnalisée dans le champ de la TMS [272].

Notre conclusion quant à l'absence d'effet de la stimulation sur la variation du signal BOLD possiblement due au fait que l'on restreint notre étude à une analyse de ségrégation plutôt que d'intégration, nous à ramener à une ancienne étude de notre équipe. En effet, au moyen d'un paradigme d'écoute d'histoire, sans consigne de cognition sociale, un marqueur fonctionnel des AVH avait été isolé à la partie postérieure du STS gauche [122]. Notre équipe avait alors cherché à savoir si la rTMS à haute fréquence pouvait moduler l'activité fonctionnelle du STS gauche. Aucune modulation de cette activation n'avait été trouvée en dépit d'une diminution significative de la symptomatologie hallucinatoire. Nous nous sommes alors demandé si l'effet de la TMS conduisant à une baisse de la sévérité des AVH n'était pas dû à un effet sur l'intégration fonctionnelle plutôt que sur la ségrégation. Ainsi, dans le chapitre suivant nous avons conduit une analyse de connectivité fonctionnelle sur notre précédente étude [122].

4

Impact de la TMS sur le réseau du langage de patients atteints de schizophrénie: Etude de connectivité fonctionnelle

Les résultats de cette étude ont été publiés dans une revue internationale de langue anglaise et ont également fait l'objet d'une communication orale (cf. Annexe 8 & Annexe 9):

Briend F, Leroux E, Delcroix N, Razafimandimby A, Etard O, Dollfus S. Impact of rTMS on functional connectivity within the language network in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2017. doi:10.1016/j.schres.2017.01.049.

Briend F, Leroux E, Delcroix N, Razafimandimby A, Etard O, Dollfus S. Impact of rTMS on functional connectivity within the language network in schizophrenia patients with auditory hallucinations. Institut de Psychiatrie / GDR 3557. France (Lyon). Oct. 2016

Impact de la TMS sur le réseau du langage de patients atteints de schizophrénie: Etude de connectivité fonctionnelle	105
1. INTRODUCTION.....	106
2. ETAT DE L'ART.....	109
3. METHODOLOGIES.....	110
Participants.....	110
Stimulation.....	111
IRM Fonctionnelle	111
Acquisition des images	112
Données fonctionnelles	112
Définition des « régions graines » pour la connectivité fonctionnelle.....	113
Analyse statistique	113
4. RESULTATS	114
5. DISCUSSION	116
6. LIMITATION ET PERSPECTIVES	117

1. INTRODUCTION

Sciences cognitives et neurosciences n'ont cessé de s'alimenter jusqu'à épouser leur forme actuelle de neurosciences cognitives. Ainsi, le cognitivisme a été supplanté par le connexionnisme avec la découverte des réseaux neuronaux, ce dernier étant enrichi par les systèmes dynamiques (ou éaction) sous le concept que les systèmes sont à la fois incarnés et écologiques.

L'histoire des idées prend racine en neurosciences cognitives, à partir de la théorie de Gall sur le localisationnisme, voulant que chaque région cérébrale ait une fonction spécifique. Largement critiqué depuis (notamment via son avatar qu'est la phrénologie), cette conception a tout de même permis d'amener un des premiers principes de l'organisation cérébrale, la ségrégation fonctionnelle ou spécialisation.

La ségrégation fonctionnelle se rapporte à l'existence de neurones et régions cérébrales spécialisées dans un traitement spécifique. Ces cellules, regroupées entre-elles, ont des fonctions particulières, comme par exemple pour les neurones de la vision, l'orientation, la fréquence spatiale ou bien la conjonction de ces dernières. Les neurones composant la ségrégation sont assemblés sous format de microcolonnes corticales regroupées en macrocolonnes et ils se conjuguent via leurs connexions synaptiques. Les aires ségréguées en modules régionaux les plus spécialisées sont les aires du langage (Wernicke et Broca, respectivement pour la perception et la compréhension du langage) ainsi que celles motrices ou sensibles appartenant à l'homunculus de Penfield (la somatotopie du cerveau).

L'étude des lésions cérébrales affina la connaissance de l'organisation cérébrale en réfutant la ségrégation comme une explication suffisante à l'organisation cérébrale. En argument majeur, la découverte des réseaux cérébraux (c'est-à-dire un ensemble de régions ségréguées et communicant à la fois structurellement et fonctionnellement) et le paradigme du connexionnisme. Ce dernier permit l'émergence du second principe de l'organisation cérébrale et complémentaire à celui de la ségrégation : l'intégration fonctionnelle. L'intégration conceptualise le cerveau de manière holistique et non plus seulement local. Les neurones établissent des connexions avec d'autres neurones spécifiques par de longues connexions synaptiques [274,275], il existe donc des réseaux neuronaux spécifiques, tels que le réseau du langage [276] ou encore le réseau du mode par défaut [236]. Ces régions distribuées au sein du cerveau sont connectées entre elles par des faisceaux de fibres de matière blanche et permettent des états cognitifs et comportementaux spécifiques en fonction de leurs activations coordonnées. Cette notion d'intégration est supportée par ce que l'on nomme la «connectivité». Il est classiquement possible de distinguer trois types de connectivité : la connectivité structurelle (ou anatomique), fonctionnelle et effective [277]. Définissons brièvement ces trois notions.

La connectivité structurelle

La connectivité structurelle se réfère à l'ensemble des connexions physiques ou synaptiques liant des populations neuronales et formant des réseaux. La structure physique des connexions anatomiques est relativement stable à des échelles de temps courts (allant de la seconde à la minute) et montrée plus erratique à des échelles de temps plus longues (> l'heure), de par des modifications morphologiques conduisant à la plasticité. Ce réseau densément interconnecté est par analogie au génome appelé « connectome » et définit ainsi :

«The connectome is the complete description of the structural connectivity (the physical wiring) of an organism's nervous system» [278].

La connectivité fonctionnelle (FC)

La connectivité fonctionnelle (FC : *Functional Connectivity*) renvoie au concept de corrélation temporelle qui existe entre des groupes neuronaux distincts [279,280], c'est-à-dire la mesure du lien entre des régions distribuées sur le cerveau qui interagissent ensemble. Elle est donc un concept statistique, pouvant être estimé par la corrélation, la covariance ou encore la cohérence spectrale [280]. Contrairement à la connectivité structurelle, la connectivité fonctionnelle est donc fortement dépendante du temps. La connectivité fonctionnelle entre deux aires cérébrales n'implique pas l'existence d'une connexion anatomique directe entre ces deux aires puisque la corrélation de l'activité neuronale de ces aires peut être le résultat d'une médiation par une troisième aire (ou une série d'autres aires). Elle peut notamment être définie à partir des activations fonctionnelles mesurées par la neuroimagerie et l'extraction des données hémodynamiques [281]. Récemment, la FC a été montrée comme fluctuante dans le temps (le chronnectome) [282], d'où sa décomposition en « FC statique », en assumant le pattern de FC constant au cours du temps et en « FC dynamique » [283].

La connectivité fonctionnelle permet en complément des études d'activation classiques d'analyser l'organisation fonctionnelle des régions impliquées au cours d'une tâche expérimentale.

La connectivité effective

La connectivité effective, contrairement à la FC qui permet d'affirmer que deux aires ont un fonctionnement coordonné, renseigne aussi sur la notion de causalité, directe ou indirecte, entre les aires cérébrales [280]. Cette technique regarde donc l'organisation des flux d'information entre régions cérébrales sous la perspective du cerveau comme un organe de traitement de l'information.

Du problème d'intégration fonctionnelle est né le concept de « syndrome de dysconnexion », un défaut de communication entre unité neuronale d'un même réseau ou de réseaux cérébraux entre eux ayant un retentissement symptomatique. La schizophrénie à cet égard ne serait pas liée à des anomalies cérébrales focales mais plutôt à un syndrome de dysconnexion. Déjà en 1906, Wernicke postulait cette hypothèse en liant les symptômes

psychotiques et l'intégrité des fibres nerveuses associatives [284]. Etymologiquement, le terme même de « schizophrenia » renvoie à cette idée d'une fragmentation (schizein) entre les fonctions cérébrales. Plus récemment Friston et ses collègues ont démontré cette hypothèse via des données neuroscientifiques [285], étayée même dans la cognition sociale [266]. Bullmore et ses collègues [286] ont ensuite prolongé ces travaux aux travers la théorie des graphes. Ces auteurs avancent que des altérations des réseaux neuronaux seraient au cœur de la physiopathologie de la schizophrénie. Cette intégration fonctionnelle perturbée expliquerait notamment les AVH et pourrait ainsi être modulée par la rTMS.

2. ETAT DE L'ART

Les avancées dans la compréhension de la physiopathologie des AVH ont ouvert la voie à l'application des techniques de stimulation cérébrale aux SZ souffrant d'hallucinations résistantes. En effet, des dysfonctionnements des aires cérébrales sous-tendant le langage contribueraient à l'émergence des AVH.

Pour l'heure, si l'intérêt clinique de la rTMS est étayé par de nombreuses études, les corrélats neurobiologiques de son efficacité clinique demeurent incertains. Aussi, il a été entrepris d'étudier au moyen de l'IRMf l'éventualité d'une modulation par la rTMS des anomalies fonctionnelles décrites au niveau des aires des AVH. Déjà notre équipe a montré que les anomalies fonctionnelles en lien avec la susceptibilité aux hallucinations auditives (au niveau du cortex temporal gauche : [122]) ne seraient pas modifiées par la rTMS à haute fréquence, or ce travail portait sur les altérations fonctionnelles au niveau de la région et non au niveau du réseau. Ainsi, puisque la schizophrénie est considérée comme un syndrome de dysconnexion (depuis l'hypothèse séminale de Wernicke [284] jusqu'à deux récentes revues [287,288]), nous avons travaillé sur nos précédentes données afin d'étudier la dynamique d'activation via la FC statique sous-tendant les aires du langage.

En effet, il a été montré que la rTMS provoque à la fois des effets locaux et des effets distants dus à des régions corticales interconnectées [289–291], suggérant que ses effets thérapeutiques pourraient permettre la normalisation de la FC anormale [290]. Cette altération est particulièrement évidente dans le réseau du langage [276] et pourrait sous-tendre les AVH. Ainsi, la symptomatologie hallucinatoire serait également en lien avec des altérations de la FC [292–294], les AVH seraient liées à une diminution de la connectivité inter-hémisphérique tantôt retrouvée entre les aires auditives primaires et secondaires [293] tantôt entre la TPJ gauche et le cortex cingulaire antérieur, tantôt entre la TPJ gauche et les amygdales [295]. Il nous a donc paru intéressant de tester l’hypothèse selon laquelle l’effet clinique de la rTMS correspondrait à une modulation de la connectivité du réseau du langage. En outre, le réseau du langage est approprié comme cible thérapeutique dans la schizophrénie, puisque le langage est une caractéristique fondamentale de l’humanité et de ses compétences sociales dans la vie usuelle [18], compétences altérées dans la schizophrénie (critères A.5 et B du DSM-V [10]).

Le but de cette présente étude était d’évaluer l’impact de la rTMS sur la FC statique au sein du réseau du langage chez des SZ avec AVH, en recherchant une éventuelle modulation (normalisation) induite par la rTMS des anomalies fonctionnelles liées aux AVH.

3. METHODOLOGIES

Participants

Onze SZ avec AVH (évalués avec l’AHRS [127], dont neuf d’une précédente étude de notre équipe [2], avec des diagnostics fondés sur les critères du DSM-IV-TR [201], ont été recrutés et appariés de façon individuelle sur l’âge, le niveau d’éducation, la latéralité manuelle et le sexe à dix HC. Les caractéristiques des patients comprenaient un âge moyen de 35.47 ± 9.96 ans, 11.81 ± 1.60 années d’éducation, dix droitiers et cinq hommes. Chaque participant a donné son consentement éclairé par écrit après avoir reçu une information claire et détaillée, conformément aux dispositions relatives à la protection des personnes se prêtant à

des recherches biomédicales. Le protocole a obtenu l'approbation du Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de Basse-Normandie.

Stimulation

Seuls les SZ ont été stimulés par rTMS. La stimulation a été appliquée à 20 Hz à 80% du seuil moteur. Tous les patients ont reçu deux séances par jour (au moins 3 heures entre les deux) pendant 2 jours consécutifs, pour un total de 10 400 pulsations. Le site de stimulation a été guidé par l'IRMf au niveau de la partie postérieure du STS gauche, une région fonctionnelle impliquée dans la survenue des AVH [2].

IRM Fonctionnelle

Le paradigme fonctionnel devait mettre en évidence des anomalies fonctionnelles en lien avec les AVH et donc en lien avec le langage. Par conséquent, nous avons opté pour un paradigme auditif, contrastant l'écoute d'un texte en Français avec une période de silence (tâche de contrôle). En effet, au moyen du même type de tâche, Plaze et ses collègues [296] ont retrouvé une corrélation négative entre l'intensité de la symptomatologie hallucinatoire et le niveau d'activation au sein d'un cluster situé au niveau de la partie postérieure du STG gauche. En outre, notre équipe a montré que cette tâche était satisfaisante en termes de reproductibilité des activations [199].

Concernant le protocole de rTMS, une étude ouverte a été réalisée au sein du laboratoire avec de la rTMS à haute fréquence (20 Hz) ciblée, au moyen d'une technique de neuronavigation, sur une région d'intérêt fonctionnelle définie comme le pic d'activation, suscité par une tâche de langage, situé au niveau de la partie postérieure du STS gauche [2]. Ce protocole, proposé à des patients souffrant d'AVH, a donné lieu à une réponse thérapeutique satisfaisante, notamment en réduisant la sévérité des AVH des SZ.

Tous les participants ont effectué deux sessions en IRMf (session 1 et session 2) à un intervalle de 15.2 ± 3.38 et 14.8 ± 2.39 jours pour les SZ et les HC respectivement. Les participants ont effectué le paradigme contrastant l'écoute d'un texte français avec le silence pour une durée de 5 minutes. Immédiatement avant l'acquisition de silence, la consigne était

donnée aux sujets de « rester éveillé, de bouger le moins possible, de garder les yeux fermés et de laisser libre cours à leurs pensées ». Les activations suscitées par ce paradigme concerne les aires de la phonologie et du traitement acoustique, aires connues pour être impliquées dans les AVH et pour induire des activations hautement reproductibles [198,199].

Acquisition des images

L'acquisition des images a été réalisée sur un imageur Philips Achieva 3 Tesla. Dans un premier temps nous avons réalisé l'acquisition de données structurales composées d'une séquence haute résolution 3D pondérée en T1 (TR=20ms ; TE=4.6ms ; angle de bascule=10°; temps d'inversion=800ms ; facteur turbo d'écho de gradient=65 ; facteur SENSE=2 ; champ de vue=256x256x180mm ; voxels de 1x1x1mm) et d'une séquence pondérée T2* multi coupes (TR=3500ms ; TE=35ms ; angle de bascule=90°; facteur SENSE=2 ; 70 coupes axiales, voxels 2x2x2mm). Nous avons ensuite réalisé des acquisitions fonctionnelles de la tâche de langage durant 5 minutes (imagerie T2* écho-planaire ; 240 volumes ; TR=2s; TE=35ms; angle de bascule=80°; 31 coupes axiales ; voxels de 3.75x3.75x3.75mm).

Données fonctionnelles

Les prétraitements ont été réalisés avec les outils du logiciel SPM12, implémentés dans le logiciel Matlab 7.11 (<http://www.mathworks.fr/products/matlab/>). Chaque volume anatomique T1 a été segmenté (cartes de probabilité pour la substance grise, la substance blanche et le liquide céphalo-rachidien) et normalisé dans l'espace stéréotaxique de référence MNI. Chaque séquence fonctionnelle a bénéficié d'un recalage temporel, d'une correction du mouvement (translation et rotation) et d'un lissage spatial (filtre gaussien d'une largeur à mi-hauteur de 8mm).

Les post-traitements des données fonctionnelles ont consisté en la génération, pour chaque participant, de cartes d'activation du signal BOLD du contraste entre l'écoute d'un texte Français avec le silence. Une carte d'activation moyenne a ainsi été générée pour l'ensemble de la population (n=20, SPM12, test-t de *Student*, seuil d'intensité $P < 0.001$ et corrigée par FWE), nous permettant de déterminer quatre régions graines : le *gyrus de Heschl* gauche et droite (de l'anglais *left and right Heschl gyrus*: LHG et RHG) définis selon l'atlas

cortical AAL [205], et les régions temporales gauche et droite (de l'anglais *left and right temporal* : LT et RT) [205], correspondant aux clusters temporeux activés moins les régions graines LHG ou RHG (cf. Figure 23).

Définition des « régions graines » pour la connectivité fonctionnelle

Les deux principales méthodes permettant d'étudier la FC sont l'ICA et l'analyse de synchronisation basée sur des régions graines. L'ICA est un algorithme mathématique développé pour résoudre le problème de la séparation aveugle de sources [297]. La séparation aveugle de sources consiste à individualiser et à extraire plusieurs signaux sources inconnus à partir de la seule connaissance de leur mélange. Malgré l'intérêt que présente l'ICA, nous avons opté pour l'approche de la FC indiquée par des coefficients de corrélations de Pearson car elle est d'interprétation plus aisée et permet de mieux maîtriser le type de réseau qu'on désire étudier. Ainsi, notre étude étudie la corrélation entre les fluctuations d'activités de régions de références et définies *a priori*, elles sont alors dites de régions « graines ».

La FC a été évaluée entre les quatre régions graines décrites précédemment et appariées entre elles. Pour cela, les décours temporels moyens ont été extraits pour chaque participant dans chaque région et un coefficient de corrélation de Pearson a été calculé entre ces régions graines appariées. Ces coefficients ont ensuite été convertis en valeur de Z selon la transformation de Fisher pour obtenir une distribution normale [298].

Analyses statistiques

Pour évaluer la FC de chaque région graine appariée les données ont été soumises à une ANOVA mixte à deux facteurs avec la variable « participant » en effet aléatoire et les variables « groupe » (SZ *versus* HC) et « session » (session 1 *versus* session 2) comme effets fixes. Des comparaisons *post-hoc* deux à deux avec une correction de Bonferroni ont été effectuées lorsqu'un effet significatif était observé. Un test *t* de *Student* apparié a été effectué sur les scores cliniques AHRs pour examiner les différences de sévérité des AVH avant et

après la rTMS. Des corrélations de Pearson ont été réalisées pour tester les relations entre les scores AHRS et la FC.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (<http://cran.r-project.org>), au seuil de $P < 0.05$.

4. RESULTATS

L'ANOVA met en évidence un effet « groupe » (cf. Figure 23). Comparé aux HC, les SZ présentent des valeurs de FC plus faibles pour trois de nos régions graines appariées (moyenne \pm erreur standard): LT-RT: 1.73 ± 0.06 pour les SZ et 2.23 ± 0.06 pour les HC , $F(1,38) = 29.25$, $P < 0.0001$; LHG-RHG: 1.36 ± 0.06 pour les SZ et 1.67 ± 0.06 pour les HC , $F(1,38) = 10.94$, $P = 0.0021$; RT-RHG: 1.46 ± 0.07 pour les SZ et 1.85 ± 0.07 pour les HC , $F(1,38) = 14.50$, $P = 0.0005$. Il n'y a aucune de différence significative concernant la paire LT-LHG (1.59 ± 0.06 pour les SZ et 1.62 ± 0.06 pour les HC, $F(1,38) = 0.10$, $P = 0.75$). Il n'y a ni effet « session » ($P = 0.40, 0.63, 0.64$, et 0.59 , pour LT-RT, LHG-RHG, LT-LHG et RT-RHG respectivement) ni interaction « groupe x session » ($P = 0.63, 0.60, 0.84$, et 0.83).

Le test-t de *Student* apparié révèle une baisse significative du score d'AHRS après le traitement par rTMS (avant; 26 ± 1.64 vs après; 14.63 ± 2.75 , $t(21) = 5.95$, $P < 0.01$); Aucune corrélation n'a été trouvée entre la FC et le score d'AHRS avant et après traitement.

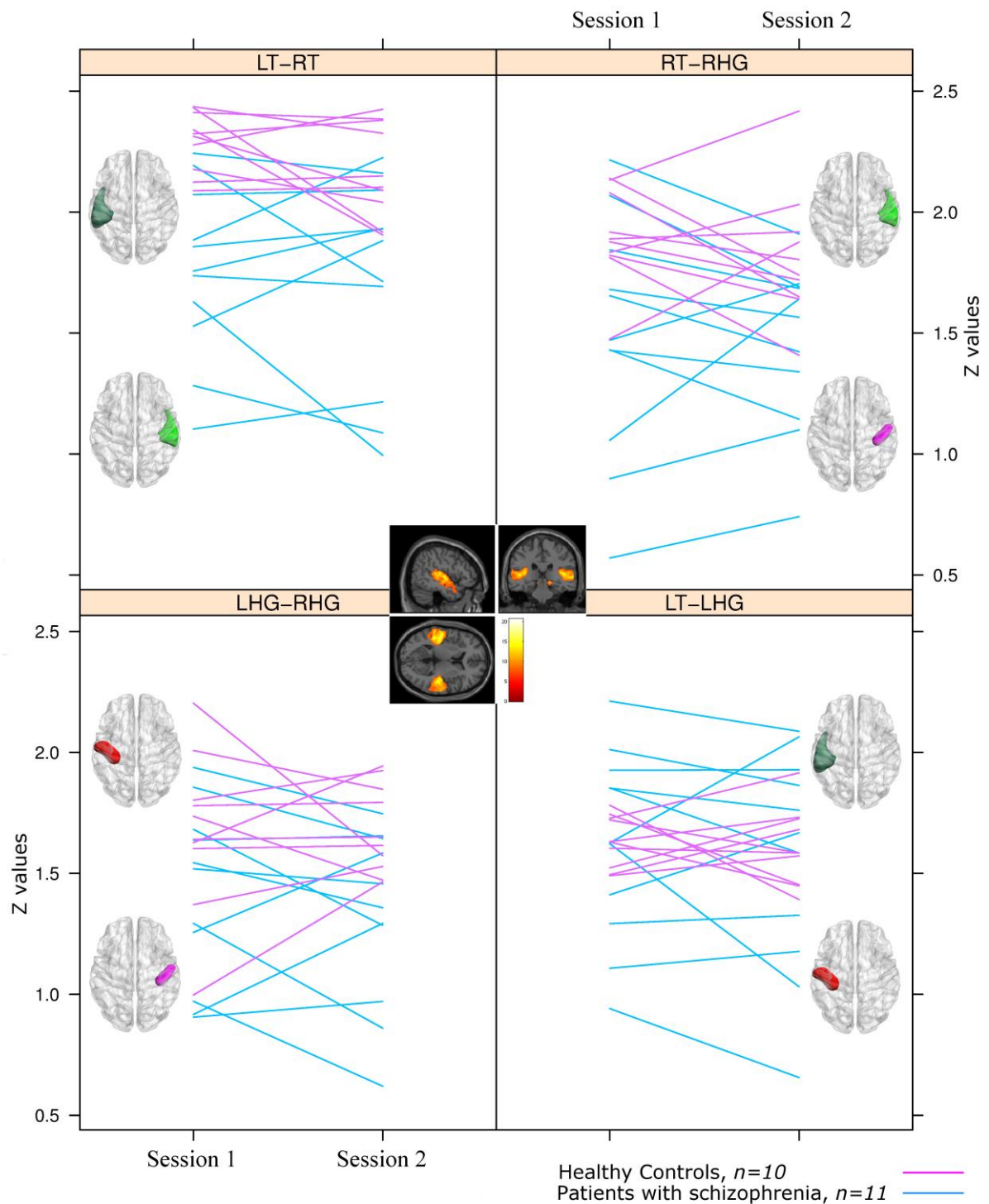


Figure 23 | Connectivité fonctionnelle au sein du réseau du langage aux sessions IRM 1 et 2. Chaque ligne représente un participant (HC en rose et les SZ en bleu). Les régions temporales gauches et droites (LT-RT ; noire et verte claire respectivement), et les gyri d'Heschl gauche et droite (LHG-RHG ; en rouge et vert foncé respectivement) sont issus de la carte fonctionnelle moyenne ($p > 0.001$ corrigée par FWE) représentée au centre.

5. DISCUSSION

Ce travail a révélé une diminution de la FC statique dans les régions graines appariées du réseau d'écoute du langage chez les SZ par rapport aux HC, la FC n'ayant pas été modifiée après traitement par la rTMS. Ainsi, selon nos résultats, il y aurait une diminution de la FC dans les régions inter-hémisphériques et intra-hémisphériques droites chez les patients souffrant de schizophrénie et d'AVH par rapport à des HC, résultats déjà étayés dans la littérature [293,299]. Cependant, ces résultats contrastent avec ceux d'autres études qui ont montré une augmentation de la FC dans les réseaux du langage [300]. Ces régions étant associées aux cortex auditifs primaires et secondaires et jouant des rôles clés dans l'intégration de l'information auditive de bas niveau ainsi que dans le traitement du langage de plus haut niveau cognitif, elles pourraient être impliquées dans les AVH [301,302]. En effet, certaines études en IRMf ont montré que les AVH dans la schizophrénie pourraient résulter d'une connectivité inter-hémisphérique réduite au niveau des cortex auditifs primaires et secondaires [293] ou d'interactions anormales entre le gyrus de Heschl gauche et les régions impliquées dans la parole ou le langage [294].

La FC réduite observée dans cette présente étude pourrait être secondaire à un défaut d'intégrité de la substance blanche des voies inter-hémisphériques transcallosales, plus spécifiquement entre les régions corticales auditives gauche et droite [303]. En effet, nos résultats sur la diminution de la FC inter-hémisphérique peuvent corroborer avec une diminution de l'intégrité des voies auditives inter-hémisphériques observée chez des SZ avec des AVH [304]. De plus, il a déjà été montré dans notre équipe que cette perte d'intégrité au sein des fibres callosales inter-hémisphériques est également associée à une diminution de la dominance cérébrale gauche pour le langage chez les SZ [305].

Le fait que la rTMS ne modifie pas la FC pourrait également refléter une perte d'intégrité inter-hémisphérique de la substance blanche. En effet, Andoh et ses collègues [306] ont montré que les différences individuelles de modulation de la rTMS pouvaient résulter de la variabilité interindividuelle présente au niveau de la connectivité anatomique transcallosale liant les cortex auditifs.

De récentes données ont montré une variabilité interindividuelle de la connectivité cérébrale dans la schizophrénie, qu'elle soit spatiale ou temporelle [270]. Or, l'approche unique utilisée où tous les patients sont stimulés de façon répétitive à un même emplacement cérébral pourrait expliquer l'hétérogénéité de l'effet de la rTMS sur la FC statique de nos patients. En outre, la découverte du chronnectome [282] marque aussi l'importance de la variable temporelle pour l'étude de l'impact de la TMS sur la FC. Ainsi, les effets de la stimulation cérébrale pourraient être variable en fonction de l'état d'engagement des réseaux neuronaux dans une tâche (tâche de de repos, cognitive, ... [125,307]).

La FC statique ne serait pas un marqueur cérébral optimal pour objectiver une amélioration des AVH par la rTMS : la FC statique n'étant pas corrélée avec la sévérité des AVH avant ou après le traitement par rTMS.

6. LIMITATIONS ET PERSPECTIVES

Les deux limites majeures de cette présente étude, sont la faible taille de notre échantillon et l'absence de groupe de SZ sans rTMS. Cela incite à développer des recherches futures pour identifier une signature cérébrale appropriée à l'efficacité clinique de la rTMS.

Notre étude regardait la dépendance statistique entre plusieurs régions appartenant aux aires du langage (la FC), mais elle ne regardait pas pour autant leurs causalités d'activation (la connectivité effective), c'est-à-dire la spécification de savoir si l'activité d'une des aires du langage était sous la dépendance d'une autre. Il serait donc intéressant de regarder si la rTMS module la connectivité effective des aires du langage via notamment un logiciel de modélisation dynamique causale (DCM : *Dynamic Causal Modeling*) [308].

De plus il a été montré des inconsistances entre des études de FC statique dans la schizophrénie [309,310], faisant penser que les différences seraient en réalité dues à la FC dynamique. Il serait donc intéressant de regarder si la TMS n'impacterait pas en fait la FC dynamique plutôt que celle statique.

Par ailleurs, l'activité du réseau du mode par défaut (*default mode network*) est prépondérante lors de l'état de repos, il s'agit d'un réseau qui se désactive dès lors que le sujet s'engage dans une tâche cognitive donnée [236]. Une instabilité spatiale et temporelle de ce réseau par défaut favoriserait l'émergence des AVH chez les adolescents présentant un premier épisode psychotique [311]. Il serait donc intéressant de rechercher si l'effet clinique de la rTMS est sous-tendu par une modulation de la connectivité de ce réseau, sans omettre de tenir compte de la médication des patients, cette dernière pouvant moduler la FC [283,312].

Si les résultats de l'effet de la rTMS sur la FC sont mitigés, alors qu'il a été montré des variabilités de la FC dans la schizophrénie, ce pourrait être dû au fait que les protocoles de stimulation standard de rTMS ne tiennent pas compte des variabilités spatiale et interindividuelle de l'emplacement des nœuds fonctionnels au sein des réseaux cérébraux [313]. De plus, il est reconnu que la schizophrénie est hétérogène dans sa physiopathologie. Tous les patients ne présentent ainsi pas de perturbation fonctionnelle entre certaines aires cérébrales (notre étude en preuve), il serait donc intéressant de déterminer des profils de dysconnectivité fonctionnelle plus aptes à être traités par rTMS ou bien encore de déterminer des nœuds fonctionnels spécifiques, où des paramètres de stimulation adaptés à chaque participant pourrait davantage moduler la connectivité anormale de leur cerveau.



5

Résumé et Discussion générale

Le but de cette thèse était d'investiguer l'effet de la TMS sur le cerveau des patients atteints de schizophrénie. Depuis son utilisation comme traitement dans ce trouble [90], la TMS a gagné en intérêt auprès des chercheurs de disciplines différentes, allant de la psychiatrie (multiplication de l'emploi de la TMS pour guérir des symptômes précis) jusqu'à la neuroscience computationnelle (analyse de son effet sur l'intégration fonctionnelle). Malgré cette augmentation du nombre d'études, aucune thérapie ne remédie complètement à ce trouble, l'accroissement des connaissances sur l'impact neuronal de la TMS pourrait donc éventuellement guider et aider les futures stratégies thérapeutiques utilisant la TMS dans les schizophrénies.

Résumé

Dans le **chapitre 1**, après avoir emmaillé la schizophrénie de sa définition clinique et de ses possibilités de traitement, nous avons effectué un état de l'art de l'impact de la TMS sur le cerveau des SZ. Après deux études de mise au point (**chapitre 2**), nous avons cherché à accroître la connaissance de ce domaine en étudiant son effet sur l'intégration et la ségrégation fonctionnelle. D'abord sur la ségrégation fonctionnelle à travers la stimulation de régions cérébrales liées à la cognition sociale (**chapitre 3**), puis sur l'intégration, à travers la stimulation d'un réseau cérébral lié au langage (**chapitre 4**).

Afin d'étudier les corrélats cérébraux de l'action des traitements, une condition méthodologique préalable aux études longitudinales en IRMf est la fiabilité de reproduction du signal lors de test-retest. Nous avons alors démontré dans le **chapitre 2** la fiabilité de notre séquence spectroscopique et la faisabilité d'un paradigme, nouvellement créé dans notre équipe, innovant et écologique de cognition sociale en IRMf. À partir de cette tâche en IRMf, nous avons monté un protocole de stimulation de type Thêta-Burst intermittent ciblant le CPM et désirant améliorer le trouble de cognition sociale dans la schizophrénie (**chapitre 3**). Nous avons alors montré une amélioration du trouble de cognition sociale sans effet sur la variation du signal BOLD d'un réseau impliqué dans la cognition sociale mais accompagnée d'une augmentation du taux de NAA (**chapitre 3**).

Après stimulation par rTMS haute fréquence de la partie postérieure du cortex temporal gauche, nous avons trouvé une amélioration des symptômes hallucinatoires. Nous ne trouvons cependant pas d'effet de la TMS sur la FC statique sous-tendant le paradigme d'activation d'un réseau cérébral lié au langage (**chapitre 4**).

Perspectives futures et remarques concluantes

Variabilité interindividuelle chez les SZ

L'absence d'effets de la rTMS sur les métabolites et les réseaux neuraux fonctionnels peuvent être expliquées par nos tailles d'échantillons, mais au-delà, la variabilité de l'organisation cérébrale pourrait aussi être une explication efficiente [314].

D'ailleurs, il a été montré des sous-types distincts de processus biologiques dans la schizophrénie. Notamment, des profils de connectivité cérébrale [270,309] et des profils épigénétiques différents (même si leur identification n'explique pour l'instant qu'une faible part de la variance individuelle) [315]. Autrement présenté, des études parlent de répondeurs ou non à un traitement TMS en fonction d'une réponse fonctionnelle [140,316] ou structurelle [141,142], ces études sont une autre illustration de la variabilité individuelle et intra-groupe des schizophrénies. L'ensemble de ces découvertes est consistant avec l'hypothèse que des processus physiopathologiques différents peuvent être responsables des symptômes cliniques propres à ce trouble mental et contribuent à la définition des schizophrénies (je souligne le pluriel).

Or, l'approche unique typiquement utilisée lors de la stimulation magnétique cérébrale où pour l'ensemble des patients la stimulation à une localisation et des paramètres types, montrent des bénéfices encore contrastés [93,102]. Ces avantages non tranchés seraient certainement dus à l'organisation fonctionnelle du cerveau qui varie considérablement d'un individu à un autre, d'un état mental à un autre. Cette variabilité rendent nécessaire la détermination de marqueurs (génétiques, métaboliques, de neuroimageries, cliniques) permettant de définir des sous-types distincts de schizophrénies afin de déterminer les caractéristiques de stimulation optimale et sur-mesure dans le but de moduler de la meilleure manière l'organisation anormale (de la ségrégation à l'intégration fonctionnelle) cérébrale des SZ, soit d'aller vers une médecine personnalisée [273].

Vers une approche personnalisée du traitement rTMS de la schizophrénie

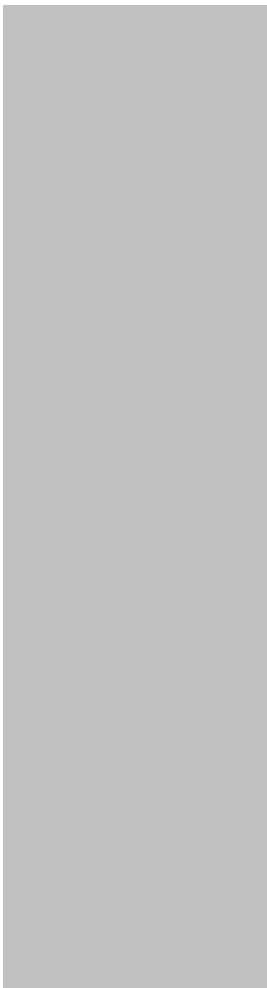
Il existe déjà des traitements personnalisés avec rTMS visant la FC dans la dépression [317] et très récemment un projet de recherche a été proposé dans la schizophrénie (par l'équipe de Pierre Orban à Montréal : “*Schizophrenia, variability in brain connectivity and*

neuromodulation - Research proposal”). Cependant, cette approche n’est pas encore commune, les recherches sur l’effet de la TMS étant encore trop peu nombreuses.

Pourtant, des preuves expérimentales montrent que l’effet de la rTMS sur le réseau du repos varie selon sa dynamique [318], dynamique que l’on rappelle variable dans la schizophrénie [309]. Aussi, j’aimerais proposer un futur projet à mon laboratoire, d’appellation *Cronos et Rhéa, Chronnectome et Rhea-daptation*. En effet, le chronnectome (les variations du temps du connectome) est variable selon les individus et leurs états mentaux, et il a été découvert comme altéré dans la schizophrénie [309]. Ainsi, stimulé avec idiosyncrasie, la réadaptation cognitive du malade en serait optimale. Pour ce faire, l’utilisation de la neuronavigation afin de stimuler de façon plus précise une cible cohérente [313] permettant la modulation d’un nœud de réseau précis à un temps de variation du chronnectome précis (en combinant EEG et TMS [318]) serait nécessaire.

Cette approche pourrait également trouver place en termes de variabilités anatomiques structurelles. L’anatomie cérébrale varie d’un individu à un autre, la profondeur du cortex est donc différent selon chacun et modulerait l’efficacité thérapeutique de la stimulation (dans la dépression [319,320] et dans la schizophrénie [142]). Il serait donc nécessaire de corriger la distance du placement de la bobine TMS en fonction de la profondeur du sillon visé. D’autres facteurs doivent également être pris en considération de manière individuelle afin de corriger l’intensité de la stimulation comme par exemple les modifications de la direction du champ magnétique qui seraient en lien avec les modifications de milieu à l’interface du LCR et de la substance grise [321].

Le traitement par stimulation magnétique personnalisé est donc l’avenir de la thérapeutique en schizophrénie. Mais il sera tout d’abord nécessaire de développer des biomarqueurs robustes de la réponse aux traitements cliniques, puis de répliquer ces résultats dans différentes cohortes de SZ [273].



Annexes

Full title: Social cognition in schizophrenia: Validation of an ecological fMRI task

Running title: *An ecological social cognition fMRI task*

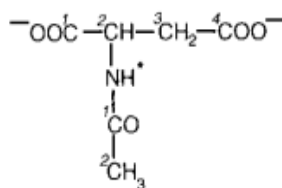
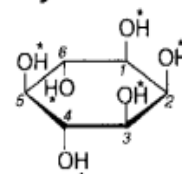
Briend F^{1,§}, Marzloff V^{1,2,§}, Brazo P^{1,3}, Lecardeur L^{1,3}, Leroux E¹, Razafimandimby A¹, Dollfus S. ^{1,3*}

Abstract

Neuroimaging studies brought out a social brain and pointed out its functional alteration in schizophrenia, but no one involved language perception and daily life social interaction. In this study, we aimed to develop and validate an integrative fMRI task in order to explore neural basis of social cognition based on language in schizophrenia. The task consisted of listening to film extracts and inferring mental states to characters. First the functional network involved during the task was identified in 28 healthy controls (HC). Second, the reproducibility of BOLD variations was evaluated in 14 HC. Third, an impairment of the network was researched in 20 patients with schizophrenia (SZ) compared to HC. HC exhibited activation bilaterally in the temporal and the temporo-parietal gyri, the left precentral gyrus and the posterior medial frontal cortex. High degree of reproducibility was also found in these areas. Additionally, decreased recruitment of the right temporo-parietal junction was found in SZ compared to HC. The functional network induced by this integrative task has proved to have a good reproducibility, to match with the social network, to be impaired in schizophrenia and thus might be used in assessing the effects of therapies in schizophrenia.

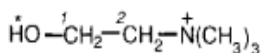
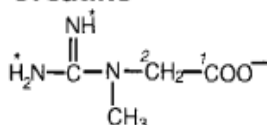
Keywords: Social cognition; Language; Schizophrenia; Reproducibility; fMRI;

CH₃ (5) 2,01 ppm
 CH (2) 4,38 ppm
 CH (3) 2,67 ppm
 2,49 ppm

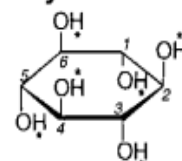
N-acetylaspartate**myo-Inositol**

CH (1) et CH (3)
 3,52 ppm
 CH (2) 4,05 ppm
 CH (4) et CH (6)
 3,61 ppm
 CH (5) 3,28 ppm

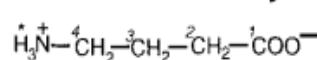
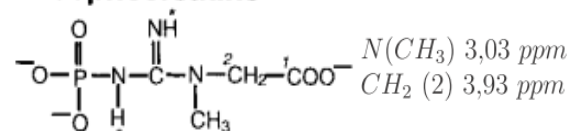
N(CH₃)₃ 3,19 ppm
 CH₂ (1) 4,05 ppm
 CH₂ (2) 3,50 ppm

Choline**Creatine**

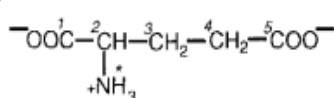
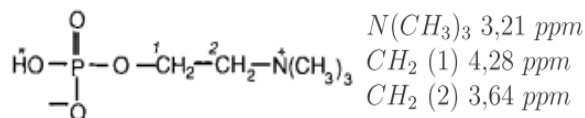
N(CH₃) 3,03 ppm
 CH₂ (2) 3,91 ppm

scyllo-Inositol

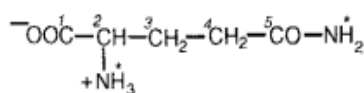
CH₂ (2) 2,28 ppm
 CH₂ (3) 1,89 ppm
 CH₂ (4) 3,01 ppm

Gamma aminobutyric acid**Phosphocreatine**

CH (2) 3,74 ppm
 CH₂ (3) 2,04 ppm
 2,12 ppm
 CH₂ (4) 2,35 ppm

Glutamate**Phosphorylcholine**

CH (2) 3,75 ppm
 CH₂ (3) 2,13 ppm
 2,11 ppm
 CH₂ (4) 2,44 ppm

Glutamine

Le Cortex Préfrontal Médian (CPM) :

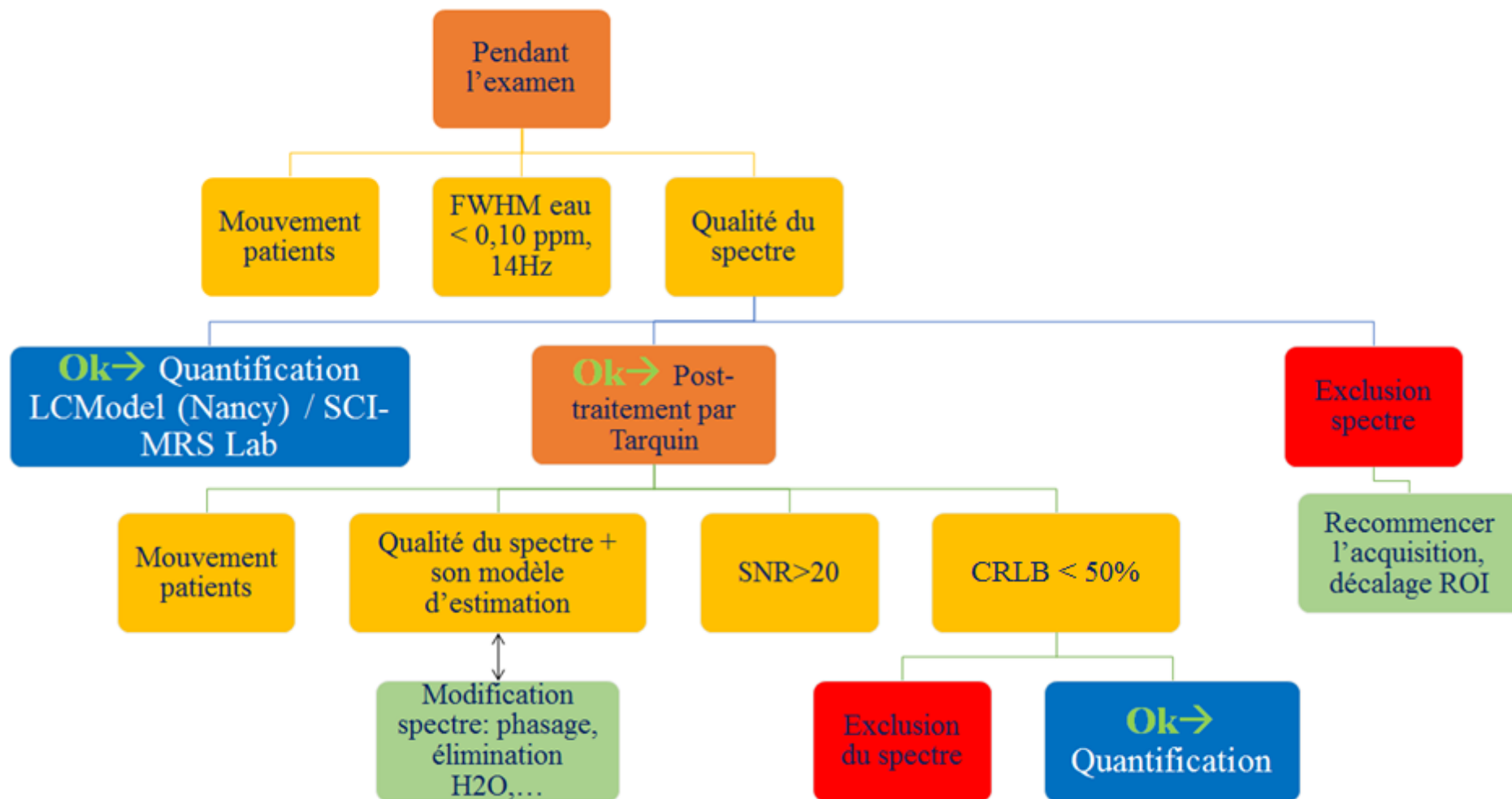
Dans le plan parasagittal où le sillon cingulaire (ou le sillon paracingulate lorsqu'il est visible) est le mieux vu, on détermine d'abord le point A comme le sommet de la convexité antérieure du sillon cingulaire. Ensuite, une ligne verticale est tracée passant par le point A. Le point B est déterminé comme étant la zone de jonction entre la substance grise et le LCR sur cette ligne. Le site de stimulation (croix bleue dans la Figure 16, côté droit) et donc de placement de la VOI est le milieu du segment déterminé par A et B.

Le Cortex Préfrontal Dorso-latéral :

Le site de stimulation et le placement de la VOI se situe entre le sillon frontal supérieur gauche et le sillon frontal inférieur gauche (croix bleue dans la Figure 16, côté gauche).

La scissure calcarine :

Le placement de la VOI se situe au niveau du sillon de la face interne du lobe occipital du cortex, calée entre la limite inférieur et supérieur du cerveau en cet endroit (pour observation : cf. Annexe 7).



Annexe 4 | Organigramme décisionnel du rejet ou non d'un spectre

Source	Type de patients	Type d'article	Résultats NAA			
			Frontal cortex	Hippocampe	Thalamus	BG
Steen 2005 [322]	Chronique ^{M?H}	Méta-analyse	↓ (lobe frontal)	↓	↓	–
Kraguljac 2012 [48]	Chronique ^{MH}	Méta-analyse	↓ (lobe frontal)	↓	↓	↓
Marsman 2013 [49]	Chronique ^{MH}	Méta-analyse	↓ns (frontal médian)	na	na	na
			Résultats Glu/Gln/Glx			
			Frontal cortex	Hippocampe	Thalamus	BG
Marsman 2013 [49]	Chronique ^{MH}	Méta-analyse	↓/↑/↓ns (frontal médian)	–/na/na	–/na/na	na/na/na
Bustillo 2016 [51]	Chronique	Protocole recherche	na/na/↑ (frontal médian)	na/na/na	na/na/na	na/na/na
Merritt 2016 [47]	Chronique Haut risque Premier épisode	Méta-analyse	–/–/– ^H (frontal médian)	– ^H /na/↑ ^H (lobe temporal médian)	– ^M /↑ ^M /– ^M	↑ ^M /na/↑ ^M
			–/na/↑ (frontal médian)	–/na/– (lobe temporal médian)	na/na/–	na/na/–
			–/na/– ^H (frontal médian)	–/na/– ^H (lobe temporal médian)	na/na/na	na/na/↑ ^H
			Résultats Cr			
			Frontal cortex	Hippocampe	Thalamus	BG
Kraguljac 2012 [48]	Chronique ^{MH}	Méta-analyse	–	na	–	na
Bustillo 2016 [51]	Chronique	Protocole recherche	– (dorsal ACC)	na	na	na
			Résultats GABA			
			Frontal cortex	Hippocampe	Thalamus	BG
Schür 2016 [50]	Chronique ^M	Méta-analyse	–	na	na	na

– = pas de différence ↑ = plus élevé ↓ = moins élevé ns= non significatif na=non analysé BG=Ganglions de la base
^U Population non médicamentée
^H Médication hétérogène: population médicamentée et non médicamentée (si pas d'information: population médicamentée, sauf pour les haut risques)
^M Mixe de groupes (Haut risque, Premier épisode, Chronique). ? Manque d'information à propos de ACC=Cortex cingulaire antérieur

Annexe 5 | Résumé de certaines méta-analyses et étude mesurant les taux de NAA, Glu/Gln/Glx, Cr et du GABA

Title Page: Medial prefrontal cortex theta burst stimulation in schizophrenic patients with impaired social cognition and predominant negative symptoms: preliminary findings

Briend F.^a, Nathou C.^{a,b}, Kauffmann F.^c, Delcroix N.^d, Lecardeur L.^{a,b}, Etard O.^{a,e}, Dollfus S.^{a,b,}*

Abstract

This exploratory study investigated the impact of intermittent theta burst stimulation (iTBS) targeted to medial prefrontal cortex (MPFC) on social cognition, negative symptoms, and N-Acetyl Aspartate (NAA) concentration in schizophrenic patients (SZ). Three SZ and three healthy controls (HC) underwent proton magnetic resonance spectroscopy and the Movie for the Assessment of Social Cognition. Two SZ received active iTBS and one received sham iTBS in a double-blind fashion. SZ showed a reduced basal NAA compared to HC. Active iTBS led to an increase of NAA and improvement of social cognition. iTBS could be a therapeutic to improve social cognition in SZ.

Keywords

Schizophrenia; Intermittent theta burst stimulation; N-Acetyl Aspartate

THETA BURST STIMULATION ON MEDIAL PREFRONTAL CORTEX IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS WITH IMPAIRED SOCIAL COGNITION

a preliminary 1H-MRS study

P.3.d.042

briend@cyceron.fr

Briend F.^{1,2}, Nathou C.^{1,2}, Kauffmann F.³, Delcroix N.⁴, Lecardeur L.^{1,2}, Etard O.¹, Dollfus S.^{1,2}

¹Imagerie et Stratégies Thérapeutiques de la Schizophrénie, ²CHU de Caen, Service de psychiatrie, Centre Esquirol,

³UMR6139 LMNO CNRS, ⁴UMS 3408 CNRS, Caen F - 14000, France

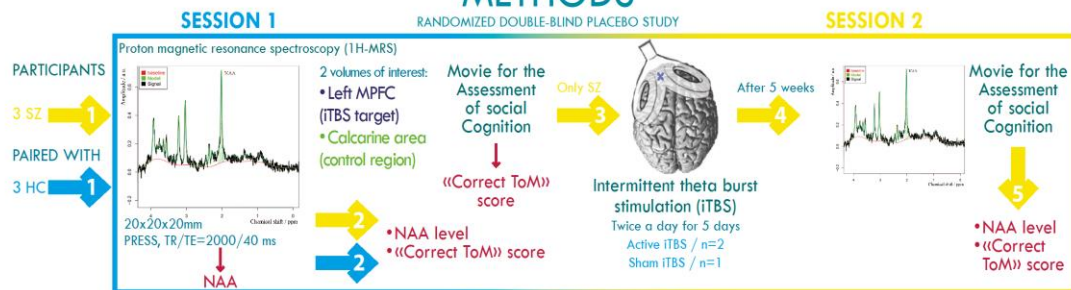


INTRODUCTION

Intermittent theta burst stimulation (iTBS) has emerged to induce more consistent and long-lasting cortical *facilitator effect* than traditional rTMS [1]. It might be a therapeutic to improve both negative symptoms and *social cognition impairment in schizophrenia (SZ)*, particularly if the stimulation target is applied on the *medial prefrontal cortex (MPFC)* involved in both disorders [2,3]. At the same time, few data has investigated the origin of these MPFC alterations. One cause could be an abnormality of grey and white matter reflected by a *decreased of N-Acetyl Aspartate (NAA)*, a marker of neuronal viability [4].

This study aim to evaluate the impact of iTBS applied on MPFC on the levels of social cognition, negative symptoms and NAA in patients with SZ.

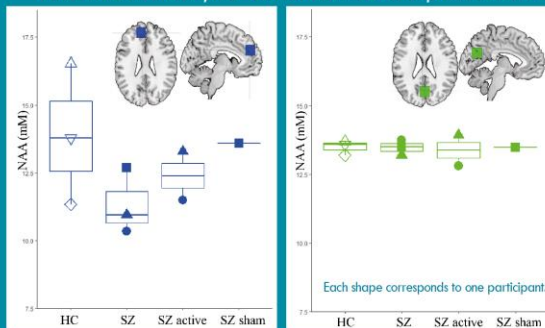
METHODS



RESULTS

Social cognition score:

At baseline, SZ demonstrated lowest “correct ToM” scores (mean ± standard deviation; 55.55 ± 7.69% vs 62.95 ± 10.48%). After iTBS treatment, the “correct ToM” scores improve in the active treatment group (n=2) (+17.24%) but not in the sham group (-8%).



Negative symptoms score:

The change in percentage of negative symptoms decreased whatever the active or sham treatment (SANS:-22.22% vs -38.1%; SNS [5]:-9.17% vs 6.92% respectively).

NAA level

1. In the MPFC:

At baseline, the NAA levels in patients were lower than those in HC. The NAA levels in the active treatment group (n=2) increased after treatment (+16.25%) while those in the sham group did not vary so much (+7.09%).

2. In the control region (calcarine area):

At baseline, NAA levels in patients and HC were close. There was no change in the NAA levels after treatment (-0.74% vs -0.14% active group vs sham group).

CONCLUSION

Noninvasive neurostimulation with high-frequency targeting *the medial prefrontal cortex by iTBS* opens new therapeutic ways to *improve social cognition in patients with schizophrenia*. The increase of the NAA one month after iTBS may underlie the social cognition improvement.

REFERENCES

[1] Zhang Y-Z, Edwards HJ, Brown E, Basso KP, Bakuvala JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 2005;45:201-6. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033. [2] Phillips SG, Alvo G, Fleming K, Anand R, Keator D, Corcoran D, et al. A PET Study of the Pathophysiology of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:227-37. doi:10.1176/appi.ajp.159.2.227. [3] Dollfus S, Razafindralandy A, Maloz O, Lelouin D, Basso P, Bezacomin V, et al. Functional deficit in the medial prefrontal cortex during a language comprehension task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:304-11. doi:10.1016/j.schres.2007.11.016. [4] Wiersberg SA, Hoque SA, Bradford LM, Sherman PM, Lancaster JL, Tate DE, et al. Relationship between fractional anisotropy of anterior-white matter and metabolite concentrations measured using 1H magnetic resonance spectroscopy in healthy adults. *Neuroimage* 2013;66:181-8. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.10.014. [5] Dollfus S, Hoque C, Horellou R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophr Bull* 2013;39:271-8. doi:10.1093/schbul/sbs161.



Impact of rTMS on functional connectivity within the language network in schizophrenia patients with auditory hallucinations

Briend F.^a, Leroux E.^a, Delcroix N.^b, Razafimandimby A.^a, Etard O.^{a,c}, Dollfus S.^{a,d}

^a Imagerie et Stratégies Thérapeutiques de la Schizophrénie (ISTS), Normandie Univ, UNICAEN, Faculté de médecine, Caen, France. ^b Normandie Univ, UNICAEN, CNRS UMS 3408, GIP Cycleron, Caen, France. ^c CHU de Caen, Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux, Caen, France. ^d CHU de Caen, Service de psychiatrie, Centre Esquirol, Caen, France

Corresponding author: briend@cyceron.fr

Introduction

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces both local and remote effects due to interconnected cortical, suggesting that its therapeutic effects might normalize the reduced functional connectivity (FC) in schizophrenia. Many studies have indeed supported the hypothesis that schizophrenia is a disconnection syndrome [1]. This abnormality is especially obvious in the language network and could underlie auditory verbal hallucinations (AVHs) [2]. Thus, our aim was to evaluate the impact of rTMS on decreased FC within the intra- and inter-hemispheric language networks in patients with schizophrenia (SZ) and with AVHs.

Methods

Participants

- 11 SZ with AVHs (DSM-IV-TR) and 10 HC.
- No significant differences for gender ($p = 1$), handedness ($p = 1$), age ($p = 0.73$) and education level ($p = 0.48$).

Stimulation

- Stereotaxic rTMS in SZ: 20 Hz at 80% of the intensity of the resting motor threshold.
- 2 / days during 2 days, and for a total of 10,400 pulses.
- Stimulation site: highest activation cluster of the left superior temporal of our fMRI task [3]

fMRI paradigm design

- For each participants: 2 fMRI sessions, before and after rTMS.
- Factual story in French (4 blocks) alternating with periods of silence (5 blocks).

Acquisitions and pre-processing

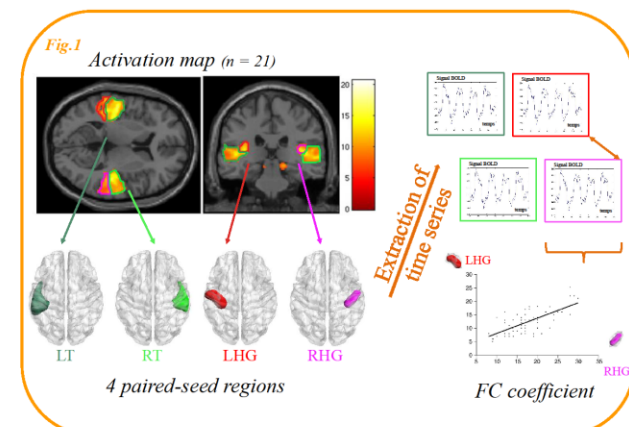
- 3T scanner (T_1 , T_2 and T_2^*).
- Pre-processing with SPM12 (MNI template).

fMRI data post-processing

- From mean functional map of the whole population (contrast : French vs silence (SPM12, FWE = 0,01), determination of 4 paired-seed regions: the left and right Heschl gyri (LHG and RHG) defined by the AAL atlas, and the left and right temporal (LT and RT), corresponding to the activated temporal cluster minus LHG or RHG (Fig.1).

Paired-seed regions for functional connectivity (Fig.1)

- FC was evaluated between these 4 paired-seed regions.
- The average time series were extracted for each participant in each region.
- Calculation of Pearson correlation coefficient for mean time courses between paired-seed regions.
- These coefficients were then converted to Z values.



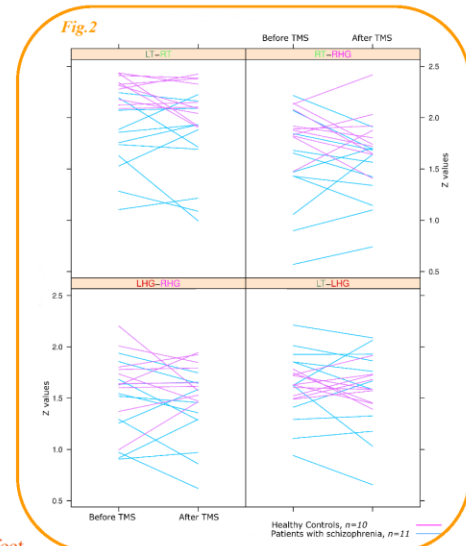
Statistical analyses

To assess FC for each paired-seed region: 2X2 mixed effects ANOVA; participant as a random effect; group (SZ vs HC) and rTMS (yes vs no) as fixed effects.

Post-hoc t-test analyses used Bonferroni correction.

A paired t-test was performed on AHRS scores (severity of AVHs) pre- and post-rTMS.

Results



Group effect

SZ vs HC: lower FC values in three paired-seed regions: LT-RT ($p < 0.0001$); LHG-RHG ($p = 0.0021$); RT-RHG ($p = 0.0005$).

No significant group differences for LT-LHG ($p = 0.075$) (Fig.2).

rTMS effect

Neither rTMS effects for the 4 paired-seed regions ($p = 0.40, 0.63, 0.64$, and 0.59 , for LT-RT, LHG-RHG, LT-LHG and RT-RHG respectively) nor group x rTMS interactions ($p = 0.63, 0.60, 0.84$, and 0.83) (Fig.2).

AHRS scores

Significant decreased after rTMS treatment (before: 26 ± 1.64 vs after: 14.63 ± 2.75 , $p < 0.01$); no correlations were identified between FC and AHRS scores before and after treatment.

Conclusions

- ✓ This report revealed reduced FC in paired-seed regions within the language comprehension network in SZ with AVHs compared to HC, which was not modulated by rTMS.
- ✓ Reduced FC could be due to altered white matter (WM) integrity for transcallosal pathway between the left-right auditory cortical regions [4, 5].
- ✓ The fact that rTMS failed to normalize FC could reflect a loss of inter-hemispheric WM integrity not influenced by rTMS [6].
- ✓ FC might not be the optimal brain marker to demonstrate an improvement of AVHs by rTMS.

References

- [1] Friston, K.J., and Frith, C.D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? Clin. Neurosci. N.Y.N 3, 89-97.
- [2] Gavrilescu, M., Russell, S., Stuart, G.W., Shea, T.L., Innes-Brown, H., Henshall, K., McKay, C., Sergejew, A.A., Copolov, D., and Egan, G.F. (2010). Reduced connectivity of the auditory cortex in patients with auditory hallucinations: a resting state functional magnetic resonance imaging study. Psychol. Med. 40, 1149-1158.
- [3] Maïza O., Hervé, P.-Y., Etard, O., Razafimandimby, A., Montagne-Lamurrier, A., and Dollfus, S. (2013). Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Brain Functional Marker of Auditory Hallucinations in Schizophrenia Patients. Brain Sci. 3, 728-743.
- [4] Leroux, E., Delcroix, N., and Dollfus, S. (2015). Left-hemisphere lateralization for language and interhemispheric fiber tracking in patients with schizophrenia. Schizophr. Res. 165, 30-37.
- [5] Wigand, M., Kubicki, M., Clemen von Hohenberg, C., Leicht, G., Karch, S., Eckbo, R., Pelavin, P.E., Hawley, K., Rujescu, D., Bouix, S., et al. (2015). Auditory verbal hallucinations and the interhemispheric auditory pathway in chronic schizophrenia. World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry 16, 31-44.
- [6] Andoh, J., Matsushita, R., and Zatorre, R.J. (2015). Asymmetric Interhemispheric Transfer in the Auditory Network: Evidence from TMS, Resting-State fMRI, and Diffusion Imaging. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 35, 14602-14611.

ARTICLE IN PRESS

SCHRES-07154; No of Pages 4

Schizophrenia Research xxx (2017) xxx–xxxx



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Impact of rTMS on functional connectivity within the language network in schizophrenia patients with auditory hallucinations

F. Briend ^a, E. Leroux ^a, N. Delcroix ^b, A. Razafimandimby ^a, O. Etard ^{a,c}, S. Dollfus ^{a,d,*}^a *Imagerie et Stratégies Thérapeutiques de la Schizophrénie (ISTS), Normandie Univ, UNICABN, Faculté de médecine, Caen F-14000, France*^b *Normandie Univ, UNICABN, CNRS UMS 3408, GIP Ocyaron, Caen F-14000, France*^c *CHU de Caen, Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux, Caen F-14000, France*^d *CHU de Caen, Service de psychiatrie, Centre Esquirol, Caen F-14000, France*

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 August 2016

Received in revised form 24 January 2017

Accepted 30 January 2017

Available online xxxxx

Keywords:

Schizophrenia

Auditory verbal hallucination

rTMS

Functional MRI

Connectivity

Language network

ABSTRACT

This exploratory study investigated the functional connectivity (FC) in the language network in schizophrenia patients (SZ) with auditory verbal hallucinations (AVHs), and the therapeutic efficacy of rTMS on it. Eleven SZ with AVHs and 10 healthy controls (HC) underwent two fMRI sessions using a speech listening paradigm. SZ received 20 Hz rTMS following the first fMRI session. Compared to HC, SZ showed a reduced FC in the language network. While AVHs improved after 12 days, no changes in FC were observed. This suggests the efficacy of high-frequency rTMS on AVH without any impact for rTMS on FC within the language network.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) provokes both local and remote effects due to interconnected cortical regions (Gerrits et al., 2015; Gromann et al., 2012; Tracy et al., 2010), leading to the suggestion that its therapeutic effects might extend to normalizing abnormal functional connectivity (FC) (Gromann et al., 2012). Many studies have supported the hypothesis that schizophrenia is a disconnection syndrome since the seminal hypothesis of Wernicke (1906) (for review: Stephan et al., 2009). This abnormality is especially evident in the language network (Price, 2010), and could underlie auditory verbal hallucinations (AVHs) (Gavrilescu et al., 2010; Oertel-Knöchel et al., 2014; Shinn et al., 2013). The aim of the present exploratory study was to evaluate the impact of rTMS on FC within the intra- and inter-hemispheric language networks in patients with schizophrenia (SZ) and with AVHs.

2. Material and methods

2.1. Participants

Eleven SZ, including nine patients from a previous study (Montagne-Larmurier et al., 2009), with diagnoses based on the 2000 text-revision

* Corresponding author at: Centre Hospitalier Universitaire, Centre Esquirol, Caen F-14000, France.

E-mail address: dollfus@chu-caen.fr (S. Dollfus).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.049>
0920-9964/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: Briend, F., et al., Impact of rTMS on functional connectivity within the language network in schizophrenia patients with auditory hallucinations, *Schizophr. Res.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.049>

of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000) with AVHs (evaluated with AHRS; Hoffman et al., 2003) were recruited and matched by age, handedness, level of education, and gender, to ten healthy controls (HC). Patient characteristics included an average age of 35.47 ± 9.96 years, 11.81 ± 1.60 years of education, 10 were right-handed, and 5 were male. All participants provided written informed consent. The local ethics committee approved the protocol.

2.2. Stimulation

Only schizophrenia patients underwent rTMS which was applied at 20 Hertz (Hz) at 80% of the intensity of the resting motor threshold, twice a day for two days, and for a total of 10,400 pulses. The stimulation site was guided by functional MRI (fMRI) to the region with the highest activation cluster along the posterior part of the left superior temporal sulcus according to a method previously described (Montagne-Larmurier et al., 2009).

2.3. Functional MRI

All participants underwent two fMRI sessions (sessions 1 and 2), at an interval of 15.2 ± 3.38 and 14.8 ± 2.39 days for SZ and HC respectively. Only patients received rTMS after the first fMRI. Participants listened to a factual story in French (4 blocks) alternating with periods of silence (5 blocks), for a duration of 5 min. This task is known to elicit



Références

-
- [1] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet* 2016;388:86–97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
- [2] Montagne-Larmurier A, Etard O, Razafimandimby A, Morello R, Dollfus S. Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency rTMS guided by cerebral imaging: a 6 month follow-up pilot study. *Schizophr Res* 2009;113:77–83. doi:10.1016/j.schres.2009.05.006.
- [3] Bleuler E. *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke; 1911.
- [4] Observatoire société et consommation. *L'image de la schizophrénie à travers son traitement médiatique*. 2016.
- [5] Foucault M. *Histoire de la folie à l'âge classique*. 1976.
- [6] van Os J. 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:363–72. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01456.x.
- [7] Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 2013;150:3–10. doi:10.1016/j.schres.2013.05.028.
- [8] Bottéro A. Un siècle de schizophrénie. *Inf Psychiatr* 2010;me 86:391–403.
- [9] Schneider K. *Clinical Psychopathology*. Grune & Stratton; 1959.
- [10] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM5*. American Psychiatric Publication Incorporated. Washington DC; 2013.
- [11] Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med* 1987;17:49–57.
- [12] Green M. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321–30. doi:10.1176/ajp.153.3.321.
- [13] Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social Cognition in Schizophrenia: An Overview. *Schizophr Bull* 2007;34:408–11. doi:10.1093/schbul/sbn014.
- [14] Dollfus S, Lyne J. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Res* 2017;186:3–7. doi:10.1016/j.schres.2016.06.024.
- [15] Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive Impairment in Schizophrenia. In: Geyer MA, Gross G, editors. *Nov. Antischizophrenia Treat.*, vol. 213, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012, p. 11–37. doi:10.1007/978-3-642-25758-2_2.
- [16] Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia Is a Cognitive Illness: Time for a Change in Focus. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1107. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.155.

-
- [17] Green MF. Social Cognition in Schizophrenia: Recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference. *Schizophr Bull* 2005;31:882–7. doi:10.1093/schbul/sbi049.
- [18] Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:620–31. doi:10.1038/nrn4005.
- [19] Lee J. et al. Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *Am J Psychiatry* 2013;3.
- [20] Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L. Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull* 1997;121:114–32.
- [21] Pinkham AE, Penn DL, Green MF, Buck B, Healey K, Harvey PD. The Social Cognition Psychometric Evaluation Study: Results of the Expert Survey and RAND Panel. *Schizophr Bull* 2014;40:813–23. doi:10.1093/schbul/sbt081.
- [22] Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2013;39:979–92. doi:10.1093/schbul/sbs080.
- [23] Green M. F. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophr Bull* 2008;34:1211–20.
- [24] Thornicroft G, Tansella M, Becker T, Knapp M, Leese M, Schene A, et al. The personal impact of schizophrenia in Europe. *Schizophr Res* 2004;69:125–32.
- [25] Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social Cognition in Schizophrenia: An Overview. *Schizophr Bull* 2007;34:408–11. doi:10.1093/schbul/sbn014.
- [26] Rivera M-J, Lecardeur L. Comment remédier la cognition sociale chez les personnes souffrant de schizophrénie ?, Cognitive remediation of social cognition in patients with schizophrenia. *Rev Neuropsychol* 2016;me 8:31–7.
- [27] Wykes T. et al. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *Am J Psychiatry* 2011. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060855.
- [28] Lin C. H. et al. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146:231–7.
- [29] Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;17:5–13.
- [30] Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, Veznedaroglu B. Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Res* 2006;145:95–103. doi:10.1016/j.psychres.2005.11.003.

- [31] Fett et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573–88.
- [32] Maat A, FA-K Derks E. Social cognition and quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;137:212–8.
- [33] Couture SM, Granholm EL, Fish SC. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;125:152–60. doi:10.1016/j.schres.2010.09.020.
- [34] McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67–76. doi:10.1093/epirev/mxn001.
- [35] World Health Organization. OMS | Schizophrénie. World Health Organ 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/fr/> (accessed May 4, 2017).
- [36] Szöke A, Charpeaud T, Galliot A-M, Vilain J, Richard J-R, Leboyer M, et al. Rural-urban variation in incidence of psychosis in France: a prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC Psychiatry* 2014;14. doi:10.1186/1471-244X-14-78.
- [37] Szöke A, Baudin G, Saba G, Pignon B, Richard J-R, Leboyer M, et al. Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France. *BMC Psychiatry* 2015;15. doi:10.1186/s12888-015-0588-5.
- [38] Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009;110:1–23. doi:10.1016/j.schres.2009.03.005.
- [39] Lambert M, Naber D, Schacht A, Wagner T, Hundemer H-P, Karow A, et al. Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:220–9. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01213.x.
- [40] van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *The Lancet* 2009;374:635–45. doi:10.1016/S0140-6736(09)60995-8.
- [41] Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, Stafford M, Angermeyer MC, Brugha T, et al. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *Br J Psychiatry* 2007;191:30–7. doi:10.1192/bjp.bp.105.020982.
- [42] Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primer* 2015;15067. doi:10.1038/nrdp.2015.67.
- [43] van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966;160:492–4.
- [44] Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:1–39. doi:10.1016/S0074-7742(06)78001-1.

- [45] Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate Neurocircuitry: Theoretical Underpinnings in Schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012;3. doi:10.3389/fphar.2012.00195.
- [46] Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophr Bull* 2013;39:1129–38. doi:10.1093/schbul/sbs118.
- [47] Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, Taylor MJ, McGuire PK. Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *JAMA Psychiatry* 2016;73:665. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0442.
- [48] Kraguljac NV, Reid M, White D, Jones R, den Hollander J, Lowman D, et al. Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder — A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2012;203:111–25. doi:10.1016/j.psychresns.2012.02.003.
- [49] Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DWJ, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. Glutamate in Schizophrenia: A Focused Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. *Schizophr Bull* 2013;39:120–9. doi:10.1093/schbul/sbr069.
- [50] Schür RR, Draisma LWR, Wijnen JP, Boks MP, Koevoets MGJC, Joëls M, et al. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum Brain Mapp* 2016;37:3337–52. doi:10.1002/hbm.23244.
- [51] Bustillo JR, Jones T, Chen H, Lemke N, Abbott C, Qualls C, et al. Glutamatergic and Neuronal Dysfunction in Gray and White Matter: A Spectroscopic Imaging Study in a Large Schizophrenia Sample. *Schizophr Bull* 2016;sbw122. doi:10.1093/schbul/sbw122.
- [52] Delamillieure P, Constans J-M, Fernandez J, Brazo P, Dollfus S. Relationship between performance on the Stroop test and N-acetylaspartate in the medial prefrontal cortex in deficit and nondeficit schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2004;132:87–9. doi:10.1016/j.psychresns.2004.06.006.
- [53] Delamillieure P, Fernandez J, Constans J-M, Brazo P, Benali K, Abadie P, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Medial Prefrontal Cortex in Patients With Deficit Schizophrenia: Preliminary Report. *Am J Psychiatry* 2000;157:641–3. doi:10.1176/appi.ajp.157.4.641.
- [54] Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry* 2014;19:20–9. doi:10.1038/mp.2013.136.
- [55] Kraguljac NV, White DM, Hadley J, Reid MA, Lahti AC. Hippocampal-parietal dysconnectivity and glutamate abnormalities in unmedicated patients with schizophrenia. *Hippocampus* 2014;24:1524–32. doi:10.1002/hipo.22332.
- [56] Mouchlianitis E, Bloomfield MAP, Law V, Beck K, Selvaraj S, Rasquinha N, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex

- Glutamate Compared to Treatment-Responsive. *Schizophr Bull* 2016;42:744–52. doi:10.1093/schbul/sbv151.
- [57] Thakkar KN, Rösler L, Wijnen JP, Boer VO, Klomp DWJ, Cahn W, et al. 7T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Gamma-Aminobutyric Acid, Glutamate, and Glutamine Reveals Altered Concentrations in Patients With Schizophrenia and Healthy Siblings. *Biol Psychiatry* 2016. doi:10.1016/j.biopsych.2016.04.007.
- [58] Delay J, Deniker P. Le traitement des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie (le 4560 RP utilisé seul en cure prolongée et continue). *Comptes Rendus 52 E Congrès Alién Neurol Lang Fr* 1952:497–502.
- [59] Leysen JE, Janssen PM, Megens AA, Schotte A. Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:5–12.
- [60] Hunziker F, Fischer E, Schmutz J. 1-Amino-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepine. *Helv Chim Acta* 50 1967:1588–1599.
- [61] Millan MJ, Goodwin GM, Meyer-Lindenberg A, Ove Ögren S. Learning from the past and looking to the future: Emerging perspectives for improving the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:599–656. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.01.016.
- [62] Fakra E, Azorin J-M. Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1923–35. doi:10.1517/14656566.2012.709235.
- [63] Abbas AI, Hedlund PB, Huang X-P, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL. Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;205:119–28. doi:10.1007/s00213-009-1521-8.
- [64] Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database Syst. Rev., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. doi:10.1002/14651858.CD006626.pub2.*
- [65] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 2013;382:951–62. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3.
- [66] Tai S, Turkington D. The Evolution of Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: Current Practice and Recent Developments. *Schizophr Bull* 2009;35:865–73. doi:10.1093/schbul/sbp080.
- [67] Lincoln TM, Dollfus S, Lyne J. Current developments and challenges in the assessment of negative symptoms. *Schizophr Res* 2017;186:8–18. doi:10.1016/j.schres.2016.02.035.
- [68] Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the “Right Stuff”? *Schizophr Bull* 2000;26:119–36. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430.

- [69] Keefe RSE, Buchanan RW, Marder SR, Schooler NR, Dugar A, Zivkov M, et al. Clinical Trials of Potential Cognitive-Enhancing Drugs in Schizophrenia: What Have We Learned So Far? *Schizophr Bull* 2013;39:417–35. doi:10.1093/schbul/sbr153.
- [70] Cnaan RA, Blankertz L, Messinger KW, Gardner JR. Psychosocial rehabilitation: Toward a definition. *Psychosoc Rehabil J* 1988;11:61–77. doi:10.1037/h0099561.
- [71] Yılmaz E, Okanlı A. Test of Mindfulness-Based Psychosocial Skills Training to Improve Insight and Functional Recovery in Schizophrenia. *West J Nurs Res* 2017;019394591769722. doi:10.1177/0193945917697222.
- [72] Sestini S, Perone R, Domenichetti S, Mazzeo C, Massai V, Rispoli A, et al. Brain Network Underlying the Improvement of Social Functioning in Schizophrenic Patients After One-year Treatment with Social Skills Training. *Curr Radiopharm* 2016;9:150–9.
- [73] Evensen S, Ueland T, Lystad JU, Bull H, Klungøy O, Martinsen EW, et al. Employment outcome and predictors of competitive employment at 2-year follow-up of a vocational rehabilitation programme for individuals with schizophrenia in a high-income welfare society. *Nord J Psychiatry* 2017;71:180–7. doi:10.1080/08039488.2016.1247195.
- [74] McGurk SR, Mueser KT, Xie H, Feldman K, Shaya Y, Klein L, et al. Cognitive remediation for vocational rehabilitation nonresponders. *Schizophr Res* 2016;175:48–56. doi:10.1016/j.schres.2016.04.045.
- [75] Wang W, Zhang G, Tsui MC, Li D. Vocational rehabilitation improves insight and social functioning of people with schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 2015;61:515–515. doi:10.1177/0020764015581864.
- [76] Tavares P, Montagne A, Brazo P. Profamille, programme de psychoéducation pour les familles d'un proche souffrant de schizophrénie : étude de l'impact du programme sur l'humeur des participants. *Eur Psychiatry* 2015;30:S142. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.09.282.
- [77] Cella M, Preti A, Edwards C, Dow T, Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2017;52:43–51. doi:10.1016/j.cpr.2016.11.009.
- [78] Sablier J, Stip E, Franck N. Remédiation cognitive et assistants cognitifs numériques dans la schizophrénie. *L'Encéphale* 2009;35:160–7. doi:10.1016/j.encep.2008.02.010.
- [79] Grynszpan O, Perbal S, Pelissolo A, Fossati P, Jouvent R, Dubal S, et al. Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: a meta-analytical study. *Psychol Med* 2011;41:163–73. doi:10.1017/S0033291710000607.
- [80] Wei Y-Y, Wang J-J, Yan C, Li Z-Q, Pan X, Cui Y, et al. Correlation Between Brain Activation Changes and Cognitive Improvement Following Cognitive Remediation Therapy in Schizophrenia: An Activation Likelihood Estimation Meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:578. doi:10.4103/0366-6999.176983.
- [81] Leclerc C. L'efficience des stratégies de réhabilitation. *Inf Psychiatr* 2008;84:903. doi:10.3917/inpsy.8410.0903.

- [82] Morrison AK. Cognitive Behavior Therapy for People with Schizophrenia. *Psychiatry Edgmont* 2009;6:32.
- [83] Moseley P, Alderson-Day B, Ellison A, Jardri R, Fernyhough C. Non-invasive Brain Stimulation and Auditory Verbal Hallucinations: New Techniques and Future Directions. *Front Neurosci* 2016;9. doi:10.3389/fnins.2015.00515.
- [84] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet Lond Engl* 1985;1:1106–7.
- [85] Day BL, Dressler D, Noordhout AM de, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989;412:449.
- [86] Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;41:697–702.
- [87] Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulat* 2010;3:95–118. doi:10.1016/j.brs.2009.10.005.
- [88] Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015;9. doi:10.3389/fnhum.2015.00303.
- [89] Cooke SF. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006;129:1659–73. doi:10.1093/brain/awl082.
- [90] Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated “voices.” *Biol Psychiatry* 1999;46:130–2.
- [91] Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:416–21.
- [92] Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:11–24. doi:10.1016/j.schres.2008.11.027.
- [93] Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IEC. Review of the Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Verbal Hallucinations. *Biol Psychiatry* 2014;76:101–10. doi:10.1016/j.biopsych.2013.09.038.
- [94] Montagne-Larmurier A, Etard O, Maïza O, Dollfus S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory hallucinations in schizophrenic patients. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:533–40. doi:10.1097/YCO.0b013e32834bd26e.
- [95] Dollfus S, Lecardeur L, Morello R, Etard O. Placebo Response in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Trials of Treatment of Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 2016;42:301–8. doi:10.1093/schbul/sbv076.

- [96] de Weijer AD, Sommer IEC, Lotte Meijering A, Bloemendaal M, Neggers SFW, Daalman K, et al. High frequency rTMS; a more effective treatment for auditory verbal hallucinations? *Psychiatry Res Neuroimaging* 2014;224:204–10. doi:10.1016/j.psychresns.2014.10.007.
- [97] Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 2005;45:201–6. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [98] Kindler J, Homan P, Flury R, Strik W, Dierks T, Hubl D. Theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations: Results of a randomized controlled study. *Psychiatry Res* 2013;209:114–7. doi:10.1016/j.psychres.2013.03.029.
- [99] Koops S, Dellen E van, Schutte MJL, Nieuwdorp W, Neggers SFW, Sommer IEC. Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Verbal Hallucinations: Negative Findings From a Double-Blind-Randomized Trial. *Schizophr Bull* 2015;sbv100. doi:10.1093/schbul/sbv100.
- [100] Dlabac-de Lange J.J. KR Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:411–8.
- [101] Prikryl R, Kucerova HP. Can repetitive transcranial magnetic stimulation be considered effective treatment option for negative symptoms of schizophrenia? *J ECT* 2013;29:67–74. doi:10.1097/YCT.0b013e318270295f.
- [102] Shi C, Yu X, Cheung EFC, Shum DHK, Chan RCK. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014;215:505–13. doi:10.1016/j.psychres.2013.12.019.
- [103] Prikryl R. Repetitive transcranial magnetic stimulation and treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:121–6.
- [104] Remington G, Foussias G, Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Lee J, et al. Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update. *Curr Treat Options Psychiatry* 2016;3:133–50. doi:10.1007/s40501-016-0075-8.
- [105] Quan WX, Zhu XL, Qiao H, Zhang WF, Tan SP, Zhou DF, et al. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. *Neurosci Lett* 2015;584:197–201. doi:10.1016/j.neulet.2014.10.029.
- [106] Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. Left Prefrontal High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Schizophrenia with Predominant Negative Symptoms: A Sham-Controlled, Randomized Multicenter Trial. *Biol Psychiatry* 2015;77:979–88. doi:10.1016/j.biopsych.2014.10.009.
- [107] Currie A, Nelson B. Can repetitive transcranial magnetic stimulation improve neurocognition in schizophrenia when combined with cognitive remediation? *Schizophr Res* 2017;183:161–2. doi:10.1016/j.schres.2016.11.017.

- [108] Hasan A, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial. *Schizophr Bull* 2016;42:608–18. doi:10.1093/schbul/sbv142.
- [109] Dollfus S, Montagne-Larmurier A, Etard O, TMS Study group. Efficacy of high-frequency neuronavigated rTMS in auditory verbal hallucinations: a double-blind controlled study in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2017;in press. doi:doi:10.1093/schbul/sbx127.
- [110] Cole JC, Bernacki CG, Helmer A, Pinninti N, O'reardon JP. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Schizophrenia: A Review of the Literature to Date. *Innov Clin Neurosci* 2015;12:12.
- [111] Stagg CJ, Bestmann S, Constantinescu AO, Moreno Moreno L, Allman C, Meckle R, et al. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex: Investigating human motor cortical excitability and inhibition. *J Physiol* 2011;589:5845–55. doi:10.1113/jphysiol.2011.216978.
- [112] Tremblay S, Beaulieu V, Proulx S, de Beaumont L, Marjanska M, Doyon J, et al. Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and spectroscopy measures of GABA and glutamate+glutamine. *J Neurophysiol* 2013;109:1343–9. doi:10.1152/jn.00704.2012.
- [113] Michael N, Gössling M, Reutemann M, Kersting A, Heindel W, Arolt V, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci* 2003;17:2462–8.
- [114] Bor J, Brunelin J, Rivet A, d'Amato T, Poulet E, Saoud M, et al. Effects of theta burst stimulation on glutamate levels in a patient with negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;111:196–7. doi:10.1016/j.schres.2009.03.012.
- [115] Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, van de Poel-Mustafayeva AT, de Lange-de Klerk ESM, Knegtering H, et al. Effect of Bilateral Prefrontal rTMS on Left Prefrontal NAA and Glx Levels in Schizophrenia Patients with Predominant Negative Symptoms: An Exploratory Study. *Brain Stimulat* 2016. doi:10.1016/j.brs.2016.08.002.
- [116] Sack AT, Linden DEJ. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;43:41–56.
- [117] Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1997;17:3178–84.
- [118] Bohning DE, Pecheny AP, Epstein CM, Speer AM, Vincent DJ, Dannels W, et al. Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI. *Neuroreport* 1997;8:2535–8.

- [119] Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Näätänen R, et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997;8:3537–40.
- [120] Kani AS, Shinn AK, Lewandowski KE, Öngür D. Converging effects of diverse treatment modalities on frontal cortex in schizophrenia: A review of longitudinal functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatr Res* 2017;84:256–76. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.10.012.
- [121] Fitzgerald PB, Sritharan A, Benitez J, Daskalakis ZJ, Jackson G, Kulkarni J, et al. A preliminary fMRI study of the effects on cortical activation of the treatment of refractory auditory hallucinations with rTMS. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2007;155:83–8. doi:10.1016/j.psychresns.2006.12.011.
- [122] Maïza O, Hervé P-Y, Etard O, Razafimandimby A, Montagne-Larmurier A, Dollfus S. Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Brain Functional Marker of Auditory Hallucinations in Schizophrenia Patients. *Brain Sci* 2013;3:728–43. doi:10.3390/brainsci3020728.
- [123] Giesel FL, Mehndiratta A, Hempel A, Hempel E, Kress KR, Essig M, et al. Improvement of auditory hallucinations and reduction of primary auditory area's activation following TMS. *Eur J Radiol* 2012;81:1273–5. doi:10.1016/j.ejrad.2011.03.002.
- [124] Jardri R, Thomas P. Imagerie cérébrale fonctionnelle de l'hallucination ou comment voir ce que les hallucinés entendent. *Inf Psychiatr* 2012;88:815. doi:10.3917/inpsy.8810.0815.
- [125] Kindler J, Homan P, Jann K, Federspiel A, Flury R, Hauf M, et al. Reduced Neuronal Activity in Language-Related Regions After Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Auditory Verbal Hallucinations. *Biol Psychiatry* 2013;73:518–24. doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.019.
- [126] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
- [127] Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:49–56.
- [128] Horacek J, Brunovsky M, Novak T, Skrdlantova L, Klirova M, Bubenikova-Valesova V, et al. Effect of Low-Frequency rTMS on Electromagnetic Tomography (LORETA) and Regional Brain Metabolism (PET) in Schizophrenia Patients with Auditory Hallucinations. *Neuropsychobiology* 2007;55:132–42. doi:10.1159/000106055.
- [129] Langguth B, Eichhammer P, Zowe M, Marienhagen J, Spiessl H, Hajak G. Neuronavigated transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in a schizophrenic patient: Monitoring of neurobiological effects. *Schizophr Res* 2006;84:185–6. doi:10.1016/j.schres.2006.02.019.

- [130] Schreiber S, Dannon PN, Goshen E, Amiaz R, Zwas TS, Grunhaus L. Right prefrontal rTMS treatment for refractory auditory command hallucinations - a neuroSPECT assisted case study. *Psychiatry Res* 2002;116:113–7.
- [131] Jardri R, Delevoeye-Turrell Y, Lucas B, Pins D, Bulot V, Delmaire C, et al. Clinical practice of rTMS reveals a functional dissociation between agency and hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2009;47:132–8. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.006.
- [132] Vercammen A, Knegtering H, Liemburg EJ, Boer JA den, Aleman A. Functional connectivity of the temporo-parietal region in schizophrenia: Effects of rTMS treatment of auditory hallucinations. *J Psychiatr Res* 2010;44:725–31. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.12.011.
- [133] Bais L, Liemburg E, Vercammen A, Bruggeman R, Knegtering H, Aleman A. Effects of low frequency rTMS treatment on brain networks for inner speech in patients with schizophrenia and auditory verbal hallucinations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;78:105–13. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.04.017.
- [134] Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, Renken RJ, Knegtering H, Aleman A. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: A proof-of-principle study. *Schizophr Res* 2015;168:475–82. doi:10.1016/j.schres.2015.06.018.
- [135] Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl* 1989:49–58.
- [136] Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2004;34:1157–63.
- [137] Brunelin J, Szekely D, Costes N, Mondino M, Bougerol T, Saoud M, et al. Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. *Schizophr Res* 2011;131:264–5. doi:10.1016/j.schres.2011.05.019.
- [138] Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat F, Navarro V, Valls-Sole J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:129–30.
- [139] Guse B, Falkai P, Gruber O, Whalley H, Gibson L, Hasan A, et al. The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls—A randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study. *Behav Brain Res* 2013;237:300–7. doi:10.1016/j.bbr.2012.09.034.
- [140] Homan P, Kindler J, Hauf M, Hubl D, Dierks T. Cerebral blood flow identifies responders to transcranial magnetic stimulation in auditory verbal hallucinations. *Transl Psychiatry* 2012;2:e189. doi:10.1038/tp.2012.114.
- [141] Hasan A, Wobrock T, Guse B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, et al. Structural brain changes are associated with response of negative symptoms to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2016. doi:10.1038/mp.2016.161.

- [142] Nathou C, Simon G, Dollfus S, Etard O. Cortical Anatomical Variations and Efficacy of rTMS in the Treatment of Auditory Hallucinations. *Brain Stimulat* 2015;8:1162–7. doi:10.1016/j.brs.2015.06.002.
- [143] Guller Y, Ferrarelli F, Shackman AJ, Sarasso S, Peterson MJ, Langheim FJ, et al. Probing Thalamic Integrity in Schizophrenia Using Concurrent Transcranial Magnetic Stimulation and Functional Magnetic Resonance Imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.23.
- [144] Guller Y, Tononi G, Postle BR. Conserved functional connectivity but impaired effective connectivity of thalamocortical circuitry in schizophrenia. *Brain Connect* 2012;2:311–9. doi:10.1089/brain.2012.0100.
- [145] Bunse T, Wobrock T, Strube W, Padberg F, Palm U, Falkai P, et al. Motor Cortical Excitability Assessed by Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Brain Stimulat* 2014;7:158–69. doi:10.1016/j.brs.2013.08.009.
- [146] Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501–19. doi:10.1113/jphysiol.1993.sp019912.
- [147] Lindberg PG, Teremetz M, Charron S, Kebir O, Saby A, Bendjemaa N, et al. Altered cortical processing of motor inhibition in schizophrenia. *Cortex* 2016;85:1–12. doi:10.1016/j.cortex.2016.09.019.
- [148] Dollfus S, Razafimandimby A, Maiza O, Lebain P, Brazo P, Beaucousin V, et al. Functional deficit in the medial prefrontal cortex during a language comprehension task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:304–11. doi:10.1016/j.schres.2007.11.016.
- [149] Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;42:9–34. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.01.009.
- [150] Lee K-H, Brown WH, Egleston PN, Green RDJ, Farrow TFD, Hunter MD, et al. A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *Am J Psychiatry* 2006;163:1926–33. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1926.
- [151] Walter H. et al. Dysfunction of the social brain in schizophrenia is modulated by intention type: An fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2009;4:166–76. doi:10.1093/scan/nsn047.
- [152] Kreis R. Issues of spectral quality in clinical 1H-magnetic resonance spectroscopy and a gallery of artifacts. *NMR Biomed* 2004;17:361–81. doi:10.1002/nbm.891.
- [153] Ernst T, Kreis R, Ross BD. Absolute Quantitation of Water and Metabolites in the Human Brain. I. Compartments and Water. *J Magn Reson B* 1993;102:1–8. doi:10.1006/jmrb.1993.1055.
- [154] Haase A, Frahm J, Hänicke W, Matthaei D. 1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Phys Med Biol* 1985;30:341–4.

- [155] Tkáč I, Starcuk Z, Choi IY, Gruetter R. In vivo ^1H NMR spectroscopy of rat brain at 1 ms echo time. *Magn Reson Med* 1999;41:649–56.
- [156] Drost DJ, Riddle WR, Clarke GD, AAPM MR Task Group #9. Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: report of AAPM MR Task Group #9. *Med Phys* 2002;29:2177–97. doi:10.1118/1.1501822.
- [157] Wilson M, Reynolds G, Kauppinen RA, Arvanitis TN, Peet AC. A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy data. *Magn Reson Med* 2011;65:1–12. doi:10.1002/mrm.22579.
- [158] Jansen JFA, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME. ^1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology* 2006;240:318–32. doi:10.1148/radiol.2402050314.
- [159] Christiansen P, Henriksen O, Stubgaard M, Gideon P, Larsson HBW. In vivo quantification of brain metabolites by ^1H -MRS using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging* 1993;11:107–18. doi:10.1016/0730-725X(93)90418-D.
- [160] Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hänicke W, Sauter R. Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. *Magn Reson Med* 1989;11:47–63.
- [161] Gasparovic C, Song T, Devier D, Bockholt HJ, Caprihan A, Mullins PG, et al. Use of tissue water as a concentration reference for proton spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2006;55:1219–26. doi:10.1002/mrm.20901.
- [162] Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, Hänicke W, Frahm J. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology* 1993;187:219–27. doi:10.1148/radiology.187.1.8451417.
- [163] Danielsen ER, Henriksen O. Absolute quantitative proton NMR spectroscopy based on the amplitude of the local water suppression pulse. Quantification of brain water and metabolites. *NMR Biomed* 1994;7:311–8.
- [164] Duc CO, Weber OM, Trabesinger AH, Meier D, Boesiger P. Quantitative ^1H MRS of the human brain in vivo based on the stimulation phantom calibration strategy. *Magn Reson Med* 1998;39:491–6.
- [165] Rae CD. A Guide to the Metabolic Pathways and Function of Metabolites Observed in Human Brain ^1H Magnetic Resonance Spectra. *Neurochem Res* 2014;39:1–36. doi:10.1007/s11064-013-1199-5.
- [166] Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed* 2000;13:129–53.
- [167] Nadler JV, Cooper JR. N-acetyl-L-aspartic acid content of human neural tumours and bovine peripheral nervous tissues. *J Neurochem* 1972;19:313–9.
- [168] Lally N, Mullins PG, Roberts MV, Price D, Gruber T, Haenschel C. Glutamatergic correlates of gamma-band oscillatory activity during cognition: a concurrent ER-MRS

- and EEG study. *NeuroImage* 2014;85 Pt 2:823–33. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.049.
- [169] Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci* 1993;15:289–98.
- [170] Laule C, Vavasour IM, Kolind SH, Li DKB, Traboulsee TL, Moore GRW, et al. Magnetic resonance imaging of myelin. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2007;4:460–84. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.004.
- [171] Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science* 1999;283:496–7.
- [172] Rao VR, Finkbeiner S. NMDA and AMPA receptors: old channels, new tricks. *Trends Neurosci* 2007;30:284–91. doi:10.1016/j.tins.2007.03.012.
- [173] Watanabe H, Takaya N, Mitsumori F. Absolute quantitation of glutamate, GABA and glutamine using localized 2D constant-time COSY spectroscopy in vivo. *Magn Reson Med Sci MRMS Off J Jpn Soc Magn Reson Med* 2014;13:25–32.
- [174] Hennig J, Thiel T, Speck O. Improved sensitivity to overlapping multiplet signals in in vivo proton spectroscopy using a multiecho volume selective (CPRESS) experiment. *Magn Reson Med* 1997;37:816–20. doi:10.1002/mrm.1910370603.
- [175] Hurd R, Sailasuta N, Srinivasan R, Vigneron DB, Pelletier D, Nelson SJ. Measurement of brain glutamate using TE-averaged PRESS at 3T. *Magn Reson Med* 2004;51:435–40. doi:10.1002/mrm.20007.
- [176] Evans CJ, McGonigle DJ, Edden RAE. Diurnal stability of gamma-aminobutyric acid concentration in visual and sensorimotor cortex. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2010;31:204–9. doi:10.1002/jmri.21996.
- [177] Near J, Andersson J, Maron E, Mekle R, Gruetter R, Cowen P, et al. Unedited in vivo detection and quantification of γ -aminobutyric acid in the occipital cortex using short-TE MRS at 3 T. *NMR Biomed* 2013;26:1353–62. doi:10.1002/nbm.2960.
- [178] Wijtenburg SA, Gaston FE, Spieker EA, Korenic SA, Kochunov P, Hong LE, et al. Reproducibility of phase rotation STEAM at 3T: focus on glutathione. *Magn Reson Med* 2014;72:603–9. doi:10.1002/mrm.24959.
- [179] Hancu I. Optimized glutamate detection at 3T. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2009;30:1155–62. doi:10.1002/jmri.21936.
- [180] Mullins PG, Chen H, Xu J, Caprihan A, Gasparovic C. Comparative reliability of proton spectroscopy techniques designed to improve detection of J-coupled metabolites. *Magn Reson Med* 2008;60:964–9. doi:10.1002/mrm.21696.
- [181] Schubert F, Gallinat J, Seifert F, Rinneberg H. Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *NeuroImage* 2004;21:1762–71. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.11.014.

- [182] Mullins PG, Rowland L, Bustillo J, Bedrick EJ, Lauriello J, Brooks WM. Reproducibility of 1H-MRS measurements in schizophrenic patients. *Magn Reson Med* 2003;50:704–7. doi:10.1002/mrm.10598.
- [183] Wijtenburg SA, Knight-Scott J. Very short echo time improves the precision of glutamate detection at 3T in 1H magnetic resonance spectroscopy. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2011;34:645–52. doi:10.1002/jmri.22638.
- [184] Gallagher HL, Happé F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of “theory of mind” in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 2000;38:11–21.
- [185] Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D, et al. A PET Study of the Pathophysiology of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:227–37. doi:10.1176/appi.ajp.159.2.227.
- [186] Semkowska M, Bédard MA, Stip E. [Hypofrontality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives]. *L’Encephale* 2001;27:405–15.
- [187] Tanaka Y, Obata T, Sassa T, Yoshitome E, Asai Y, Ikehira H, et al. Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: Relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:365–72. doi:10.1111/j.1440-1819.2006.01515.x.
- [188] Yoon JH, Maddock RJ, Rokem A, Silver MA, Minzenberg MJ, Ragland JD, et al. GABA Concentration Is Reduced in Visual Cortex in Schizophrenia and Correlates with Orientation-Specific Surround Suppression. *J Neurosci* 2010;30:3777–81. doi:10.1523/JNEUROSCI.6158-09.2010.
- [189] Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993;30:672–9.
- [190] Vanhamme null, van den Boogaart A null, Van Huffel S null. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson San Diego Calif* 1997 1997;129:35–43.
- [191] Ongür D, Prescott AP, Jensen JE, Cohen BM, Renshaw PF. Creatine abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2009;172:44–8. doi:10.1016/j.psychres.2008.06.002.
- [192] Mackenzie IS, Robinson EM, Wells AN, Wood B. A simple field map for shimming. *Magn Reson Med* 1987;5:262–8. doi:10.1002/mrm.1910050307.
- [193] Gruetter R. Automatic, localized in vivo adjustment of all first- and second-order shim coils. *Magn Reson Med* 1993;29:804–11.
- [194] Hofmann L, Slotboom J, Jung B, Maloca P, Boesch C, Kreis R. Quantitative 1H-magnetic resonance spectroscopy of human brain: Influence of composition and parameterization of the basis set in linear combination model-fitting. *Magn Reson Med* 2002;48:440–53. doi:10.1002/mrm.10246.

- [195] Wijtenburg SA, Yang S, Fischer BA, Rowland LM. In vivo assessment of neurotransmitters and modulators with magnetic resonance spectroscopy: Application to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;51:276–95. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.01.007.
- [196] Carter CS, Barch DM, Bullmore E, Breiling J, Buchanan RW, Butler P, et al. Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia II: Developing Imaging Biomarkers to Enhance Treatment Development for Schizophrenia and Related Disorders. *Biol Psychiatry* 2011;70:7–12. doi:10.1016/j.biopsych.2011.01.041.
- [197] Cho RY. Functional Neuroimaging and Electrophysiology Biomarkers for Clinical Trials for Cognition in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:865–9. doi:10.1093/schbul/sbi050.
- [198] Maïza O, Mazoyer B, Hervé P-Y, Razafimandimby A, Dollfus S, Tzourio-Mazoyer N, et al. Impact of cognitive performance on the reproducibility of fMRI activation in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2010;35:378–89. doi:10.1503/jpn.090103.
- [199] Maïza O, Mazoyer B, Hervé P-Y, Razafimandimby A, Dollfus S, Tzourio-Mazoyer N. Reproducibility of fMRI activations during a story listening task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;128:98–101. doi:10.1016/j.schres.2011.01.025.
- [200] Rombouts SA, Barkhof F, Hoogenraad FG, Sprenger M, Valk J, Scheltens P. Test-retest analysis with functional MR of the activated area in the human visual cortex. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1317–22.
- [201] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). American Psychiatric Publishing. Washington, DC: American Psychiatric Association.: 2000.
- [202] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- [203] Bazin N, Brunet-Gouet E, Bourdet C, Kayser N, Falissard B, Hardy-Baylé M-C, et al. Quantitative assessment of attribution of intentions to others in schizophrenia using an ecological video-based task: A comparison with manic and depressed patients. *Psychiatry Res* 2009;167:28–35. doi:10.1016/j.psychres.2007.12.010.
- [204] Razafimandimby A, Maïza O, Hervé P-Y, Lecardeur L, Delamillieure P, Brazo P, et al. Stability of functional language lateralization over time in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2007;94:197–206. doi:10.1016/j.schres.2007.04.011.
- [205] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 2002;15:273–89. doi:10.1006/nimg.2001.0978.
- [206] Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999;8:135–60.

- [207] Caceres A, Hall DL, Zelaya FO, Williams SCR, Mehta MA. Measuring fMRI reliability with the intra-class correlation coefficient. *NeuroImage* 2009;45:758–68. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.035.
- [208] Aron AR, Gluck MA, Poldrack RA. Long-term test-retest reliability of functional MRI in a classification learning task. *NeuroImage* 2006;29:1000–6. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.010.
- [209] Whalley HC, Gountouna V-E, Hall J, McIntosh AM, Simonotto E, Job DE, et al. fMRI changes over time and reproducibility in unmedicated subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Psychol Med* 2009;39:1189–99. doi:10.1017/S0033291708004923.
- [210] Vigneau M, Beaucousin V, Hervé PY, Duffau H, Crivello F, Houdé O, et al. Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage* 2006;30:1414–32. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.11.002.
- [211] Farrow TFD, Woodruff PWR, editors. *Empathy in Mental Illness*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. doi:10.1017/CBO9780511543753.
- [212] Schnell K, Bluschke S, Konradt B, Walter H. Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *NeuroImage* 2011;54:1743–54. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.08.024.
- [213] Bzdok D, Hartwigsen G, Reid A, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Left inferior parietal lobe engagement in social cognition and language. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;68:319–34. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.02.024.
- [214] Mazoyer BM, Tzourio N, Frak V, Syrota A, Murayama N, Levrier O, et al. The Cortical Representation of Speech. *J Cogn Neurosci* 1993;5:467–79. doi:10.1162/jocn.1993.5.4.467.
- [215] Van Overwalle F, Baetens K. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: A meta-analysis. *NeuroImage* 2009;48:564–84. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.009.
- [216] Binder JR, Desai RH. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci* 2011;15:527–36. doi:10.1016/j.tics.2011.10.001.
- [217] Gonzalez-Castillo J, Talavage TM. Reproducibility of fMRI activations associated with auditory sentence comprehension. *NeuroImage* 2011;54:2138–55. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.082.
- [218] Maldjian JA, Laurienti PJ, Driskill L, Burdette JH. Multiple reproducibility indices for evaluation of cognitive functional MR imaging paradigms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1030–7.
- [219] Mohnke S, Erk S, Schnell K, Schutz C, Seiferth N, Grimm O, et al. Further Evidence for The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Risk Variant in ZNF804A on The Theory of Mind Network. *Neuropsychopharmacology* 2013. doi:10.1038/npp.2013.321.

- [220] Yarkoni T, Poldrack RA, Nichols TE, Van Essen DC, Wager TD. Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods* 2011;8:665–70. doi:10.1038/nmeth.1635.
- [221] Voegeley K, May M, Ritzl A, Falkai P, Zilles K, Fink GR. Neural Correlates of First-Person Perspective as One Constituent of Human Self-Consciousness. *J Cogn Neurosci* 2004;16:817–27. doi:10.1162/089892904970799.
- [222] Hooker CI, Verosky SC, Germine LT, Knight RT, D’Esposito M. Neural activity during social signal perception correlates with self-reported empathy. *Brain Res* 2010;1308:100–13. doi:10.1016/j.brainres.2009.10.006.
- [223] Lombardo MV, Chakrabarti B, Bullmore ET, Wheelwright SJ, Sadek SA, Suckling J, et al. Shared Neural Circuits for Mentalizing about the Self and Others. *J Cogn Neurosci* 2010;22:1623–35. doi:10.1162/jocn.2009.21287.
- [224] Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of “theory of mind.” *Trends Cogn Sci* 2003;7:77–83.
- [225] Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind.” *NeuroImage* 2003;19:1835–42.
- [226] Bzdok et al., Schilbach L, Voegeley K, Schneider K, Laird AR, Langner R, et al. Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Struct Funct* 2012;217:783–96. doi:10.1007/s00429-012-0380-y.
- [227] Mars RB, Neubert FX, Noonan MP, Sallet J, Toni I, Rushworth MF. On the relationship between the “default mode network” and the “social brain.” *Front Hum Neurosci* 2012;6:189. doi:10.3389/fnhum.2012.00189.
- [228] Das P, Lagopoulos J, Coulston CM, Henderson AF, Malhi GS. Mentalizing impairment in schizophrenia: A functional MRI study. *Schizophr Res* 2012;134:158–64. doi:10.1016/j.schres.2011.08.019.
- [229] Lee J, Quintana J, Nori P, Green MF. Theory of mind in schizophrenia: exploring neural mechanisms of belief attribution. *Soc Neurosci* 2011;6:569–81. doi:10.1080/17470919.2011.620774.
- [230] Dodell-Feder D, Tully LM, Lincoln SH, Hooker CI. The neural basis of theory of mind and its relationship to social functioning and social anhedonia in individuals with schizophrenia. *NeuroImage Clin* 2014;4:154–63. doi:10.1016/j.nicl.2013.11.006.
- [231] Vistoli D. et al. Anatomical and temporal architecture of theory of mind: A MEG insight into the early stages. *NeuroImage* 2011;54:1406–14.
- [232] Fujiwara H, Yassin W, Murai T. Neuroimaging studies of social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:259–67. doi:10.1111/pcn.12258.
- [233] Adolphs R. Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 1999;3:469–79.
- [234] Frith F. How we predict what other people are going to do. *Brain Res* 2006:36–46.

- [235] Brüne M, Lissek S, Fuchs N, Witthaus H, Peters S, Nicolas V, et al. An fMRI study of theory of mind in schizophrenic patients with “passivity” symptoms. *Neuropsychologia* 2008;46:1992–2001. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.023.
- [236] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:676–82. doi:10.1073/pnas.98.2.676.
- [237] Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science* 2007;315:393–5. doi:10.1126/science.1131295.
- [238] Manoach DS, Halpern EF, Kramer TS, Chang Y, Goff DC, Rauch SL, et al. Test-Retest Reliability of a Functional MRI Working Memory Paradigm in Normal and Schizophrenic Subjects. *Am J Psychiatry* 2001;158:955–8. doi:10.1176/appi.ajp.158.6.955.
- [239] Mar RA. The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annu Rev Psychol* 2011;62:103–34. doi:10.1146/annurev-psych-120709-145406.
- [240] Héту S, Taschereau-Dumouchel V, Jackson PL. Stimulating the brain to study social interactions and empathy. *Brain Stimulat* 2012;5:95–102. doi:10.1016/j.brs.2012.03.005.
- [241] Kalbe E. et al. Dissociating cognitive from affective theory of mind: A TMS study. *Cortex* 2010;46:769–80.
- [242] Giardina A, Caltagirone C, Oliveri M. Temporo-parietal junction is involved in attribution of hostile intentionality in social interactions: An rTMS study. *Neurosci Lett* 2011;495:150–4. doi:10.1016/j.neulet.2011.03.059.
- [243] Keuken MC, Hardie A, Dorn BT, Dev S, Paulus MP, Jonas KJ, et al. The role of the left inferior frontal gyrus in social perception: An rTMS study. *Brain Res* 2011;1383:196–205. doi:10.1016/j.brainres.2011.01.073.
- [244] Boggio PS, Asthana MK, Costa TL, Valasek CA, Osório AAC. Promoting social plasticity in developmental disorders with non-invasive brain stimulation techniques. *Front Neurosci* 2015;9. doi:10.3389/fnins.2015.00294.
- [245] Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 2011;49:2971–84. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012.
- [246] Jeurissen D, Sack AT, Roebroek A, Russ BE, Pascual-Leone A. TMS affects moral judgment, showing the role of DLPFC and TPJ in cognitive and emotional processing. *Front Neurosci* 2014;8:18. doi:10.3389/fnins.2014.00018.
- [247] Young L, Camprodon JA, Hauser M, Pascual-Leone A, Saxe R. Disruption of the right temporoparietal junction with transcranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:6753–8. doi:10.1073/pnas.0914826107.

- [248] Mehta UM, Thirthalli J, Basavaraju R, Gangadhar BN. Association of intracortical inhibition with social cognition deficits in schizophrenia: Findings from a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res* 2014;158:146–50. doi:10.1016/j.schres.2014.06.043.
- [249] Rassovsky Y, Lee J, Nori P, Wu AD, Iacoboni M, Breitmeyer BG, et al. Exploring facial emotion perception in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation and spatial filtering. *J Psychiatr Res* 2014;58:102–8. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.07.017.
- [250] Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, Streit M, Habakuck M, Agelink MW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimulat* 2014;7:559–63. doi:10.1016/j.brs.2014.04.011.
- [251] Fakra E, Jouve E, Guillaume F, Azorin J-M, Blin O. Relation between facial affect recognition and configural face processing in antipsychotic-free schizophrenia. *Neuropsychology* 2015;29:197–204. doi:10.1037/neu0000136.
- [252] Montag C, Schubert F, Heinz A, Gallinat J. Prefrontal Cortex Glutamate Correlates with Mental Perspective-Taking. *PLoS ONE* 2008;3. doi:10.1371/journal.pone.0003890.
- [253] Aoyama N, Théberge J, Drost D, Manchanda R, Northcott S, Neufeld R, et al. Grey matter and social functioning correlates of glutamatergic metabolite loss in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011;198:448–56. doi:21628707.
- [254] Pomarol-Clotet E, Canales-Rodríguez EJ, Salvador R, Sarró S, Gomar JJ, Vila F, et al. Medial prefrontal cortex pathology in schizophrenia as revealed by convergent findings from multimodal imaging. *Mol Psychiatry* 2010;15:823–30. doi:10.1038/mp.2009.146.
- [255] Fornito A, Yücel M, Patti J, Wood SJ, Pantelis C. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: An anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res* 2009;108:104–13. doi:10.1016/j.schres.2008.12.011.
- [256] Tang CY, Friedman J, Shungu D, Chang L, Ernst T, Stewart D, et al. Correlations between Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Magnetic Resonance Spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic patients and normal controls. *BMC Psychiatry* 2007;7. doi:10.1186/1471-244X-7-25.
- [257] Wijtenburg SA, McGuire SA, Rowland LM, Sherman PM, Lancaster JL, Tate DF, et al. Relationship between fractional anisotropy of cerebral white matter and metabolite concentrations measured using 1H magnetic resonance spectroscopy in healthy adults. *NeuroImage* 2013;66:161–8. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.10.014.
- [258] Hasan A, Wobrock T, Rajji T, Malchow B, Daskalakis ZJ. Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:621–31. doi:10.1007/s00406-013-0446-8.
- [259] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.

- [260] Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, Rogers K, Hassenstab J, Brand M, et al. Introducing MASC: A Movie for the Assessment of Social Cognition. *J Autism Dev Disord* 2006;36:623–36. doi:10.1007/s10803-006-0107-0.
- [261] Montag C, Dziobek I, Richter IS, Neuhaus K, Lehmann A, Sylla R, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat J. Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: Evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Res* 2011;186:203–9.
- [262] Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 2002;15:1–25.
- [263] Schröder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, Geider FJ, Lohr J, Tang C, et al. Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;19:41–53. doi:10.1016/0920-9964(95)00043-7.
- [264] Hancu I, Blezek DJ, Dumoulin MC. Automatic repositioning of single voxels in longitudinal 1H MRS studies. *NMR Biomed* 2005;18:352–61. doi:10.1002/nbm.965.
- [265] Zheng H, Jia F, Guo G, Quan D, Li G, Wu H, et al. Abnormal Anterior Cingulate N-Acetylaspartate and Executive Functioning in Treatment-Resistant Depression After rTMS Therapy. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18. doi:10.1093/ijnp/pyv059.
- [266] Cancel A, Comte M, Boutet C, Schneider FC, Rousseau P-F, Boukezzi S, et al. Childhood trauma and emotional processing circuits in schizophrenia: A functional connectivity study. *Schizophr Res* 2017;184:69–72. doi:10.1016/j.schres.2016.12.003.
- [267] Lindner M, Bell T, Iqbal S, Mullins PG, Christakou A. In vivo functional neurochemistry of human cortical cholinergic function during visuospatial attention. *PLOS ONE* 2017;12:e0171338. doi:10.1371/journal.pone.0171338.
- [268] Taylor R, Neufeld RWJ, Schaefer B, Densmore M, Rajakumar N, Osuch EA, et al. Functional magnetic resonance spectroscopy of glutamate in schizophrenia and major depressive disorder: anterior cingulate activity during a color-word Stroop task. *Npj Schizophr* 2015;1. doi:10.1038/npjpschz.2015.28.
- [269] Plaze M. et al. “Where Do Auditory Hallucinations Come From?”—A Brain Morphometry Study of Schizophrenia Patients With Inner or Outer Space Hallucinations. *Schizophr Bull* 2009.
- [270] Orban P, Dansereau C, Desbois L, Mongeau-Péresse V, Giguère C-É, Nguyen H, et al. Multisite generalizability of schizophrenia diagnosis classification based on functional brain connectivity. *Schizophr Res* 2017. doi:10.1016/j.schres.2017.05.027.
- [271] Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174–9. doi:10.1038/mp.2012.105.
- [272] Insel TR, Cuthbert BN. Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science* 2015;348:499–500. doi:10.1126/science.aab2358.
- [273] Lahti AC. Making Progress Toward Individualized Medicine in the Treatment of Psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:5–7. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15101320.

- [274] Bressler SL, Tognoli E. Operational principles of neurocognitive networks. *Int J Psychophysiol* 2006;60:139–48. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.12.008.
- [275] Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:229–39. doi:10.1038/35067550.
- [276] Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1191:62–88. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x.
- [277] Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity. *NeuroImage* 2003;19:466–70.
- [278] Sporns O. Connectome. *Scholarpedia* 2010;5:5584. doi:10.4249/scholarpedia.5584.
- [279] Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum Brain Mapp* 1994;2:56–78. doi:10.1002/hbm.460020107.
- [280] Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ. Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:5–14. doi:10.1038/jcbfm.1993.4.
- [281] Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Kähkönen S. Functional connectivity in the brain—is it an elusive concept? *Neurosci Biobehav Rev* 2005;28:827–36. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.10.009.
- [282] Calhoun VD, Miller R, Pearlson G, Adalı T. The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery. *Neuron* 2014;84:262–74. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.015.
- [283] Lottman KK, Kraguljac NV, White DM, Morgan CJ, Calhoun VD, Butt A, et al. Risperidone Effects on Brain Dynamic Connectivity-A Prospective Resting-State fMRI Study in Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2017;8:14. doi:10.3389/fpsy.2017.00014.
- [284] Wernicke C. *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Leipzig: Thieme; 1906.
- [285] Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci N Y N* 1995;3:89–97.
- [286] Bullmore ET, Frangou S, Murray RM. The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28:143–56.
- [287] Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 2009;35:509–27. doi:10.1093/schbul/sbn176.
- [288] Friston K, Brown HR, Siemerikus J, Stephan KE. The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophr Res* 2016;176:83–94. doi:10.1016/j.schres.2016.07.014.
- [289] Gerrits NJHM, van den Heuvel OA, van der Werf YD. Decreased neural activity and neural connectivity while performing a set-shifting task after inhibiting repetitive

- transcranial magnetic stimulation on the left dorsal prefrontal cortex. *BMC Neurosci* 2015;16:45. doi:10.1186/s12868-015-0181-3.
- [290] Gromann PM, Tracy DK, Giampietro V, Brammer MJ, Krabbendam L, Shergill SS. Examining frontotemporal connectivity and rTMS in healthy controls: implications for auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychology* 2012;26:127–32. doi:10.1037/a0026603.
- [291] Tracy DK, O'Daly O, Joyce DW, Michalopoulou PG, Basit BB, Dhillon G, et al. An evoked auditory response fMRI study of the effects of rTMS on putative AVH pathways in healthy volunteers. *Neuropsychologia* 2010;48:270–7. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.013.
- [292] Oertel-Knöchel V, Knöchel C, Matura S, Stäblein M, Prvulovic D, Maurer K, et al. Association between symptoms of psychosis and reduced functional connectivity of auditory cortex. *Schizophr Res* 2014;160:35–42. doi:10.1016/j.schres.2014.10.036.
- [293] Gavrilescu M, Rossell S, Stuart GW, Shea TL, Innes-Brown H, Henshall K, et al. Reduced connectivity of the auditory cortex in patients with auditory hallucinations: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 2010;40:1149–58. doi:10.1017/S0033291709991632.
- [294] Shinn AK, Baker JT, Cohen BM, Ongür D. Functional connectivity of left Heschl's gyrus in vulnerability to auditory hallucinations in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;143:260–8. doi:10.1016/j.schres.2012.11.037.
- [295] Vercammen A, Knegetering H, den Boer JA, Liemburg EJ, Aleman A. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol Psychiatry* 2010;67:912–8. doi:10.1016/j.biopsych.2009.11.017.
- [296] Plaze M, Bartrés-Faz D, Martinot J-L, Januel D, Bellivier F, De Beaurepaire R, et al. Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2006;87:109–15. doi:10.1016/j.schres.2006.05.005.
- [297] Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput* 1995;7:1129–59.
- [298] Fisher R. Frequency Distribution of the Values of the Correlation Coefficient in Samples from an Indefinitely Large Population. *Biometrika* 1915;10:507–21.
- [299] Oertel-Knöchel V, Knöchel C, Matura S, Prvulovic D, Linden DEJ, van de Ven V. Reduced functional connectivity and asymmetry of the planum temporale in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res* 2013;147:331–8. doi:10.1016/j.schres.2013.04.024.
- [300] Alderson-Day B, Diederer K, Fernyhough C, Ford JM, Horga G, Margulies DS, et al. Auditory Hallucinations and the Brain's Resting-State Networks: Findings and Methodological Observations. *Schizophr Bull* 2016;42:1110–23. doi:10.1093/schbul/sbw078.

- [301] Hubl D, Dougoud-Chauvin V, Zeller M, Federspiel A, Boesch C, Strik W, et al. Structural analysis of Heschl's gyrus in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 2010;61:1–9. doi:10.1159/000258637.
- [302] Steinmann S, Leicht G, Mulert C. Interhemispheric auditory connectivity: structure and function related to auditory verbal hallucinations. *Front Hum Neurosci* 2014;8:55. doi:10.3389/fnhum.2014.00055.
- [303] Wigand M, Kubicki M, Clemm von Hohenberg C, Leicht G, Karch S, Eckbo R, et al. Auditory verbal hallucinations and the interhemispheric auditory pathway in chronic schizophrenia. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* 2015;16:31–44. doi:10.3109/15622975.2014.948063.
- [304] Leroux E, Delcroix N, Dollfus S. Abnormalities of language pathways in schizophrenia patients with and without a lifetime history of auditory verbal hallucinations: a DTI-based tractography study. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* 2016:1–32. doi:10.1080/15622975.2016.1274053.
- [305] Leroux E, Delcroix N, Dollfus S. Left-hemisphere lateralization for language and interhemispheric fiber tracking in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;165:30–7. doi:10.1016/j.schres.2015.03.028.
- [306] Andoh J, Matsushita R, Zatorre RJ. Asymmetric Interhemispheric Transfer in the Auditory Network: Evidence from TMS, Resting-State fMRI, and Diffusion Imaging. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2015;35:14602–11. doi:10.1523/JNEUROSCI.2333-15.2015.
- [307] Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny M-F, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Effects of Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation on Auditory Verbal Hallucinations and Resting-State Functional Connectivity of the Left Temporo-Parietal Junction in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42:318–26. doi:10.1093/schbul/sbv114.
- [308] Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage* 2003;19:1273–302.
- [309] Damaraju E, Allen EA, Belger A, Ford JM, McEwen S, Mathalon DH, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *NeuroImage Clin* 2014;5:298–308. doi:10.1016/j.nicl.2014.07.003.
- [310] Calhoun VD. Functional brain networks in schizophrenia: a review. *Front Hum Neurosci* 2009;3. doi:10.3389/neuro.09.017.2009.
- [311] Jardri R, Thomas P, Delmaire C, Delion P, Pins D. The Neurodynamic Organization of Modality-Dependent Hallucinations. *Cereb Cortex* 2013;23:1108–17. doi:10.1093/cercor/bhs082.
- [312] Hadley JA, Kraguljac NV, White DM, Ver Hoef L, Tabora J, Lahti AC. Change in brain network topology as a function of treatment response in schizophrenia: a longitudinal resting-state fMRI study using graph theory. *NPJ Schizophr* 2016;2:16014. doi:10.1038/npjSchz.2016.14.

- [313] Sale MV, Mattingley JB, Zalesky A, Cocchi L. Imaging human brain networks to improve the clinical efficacy of non-invasive brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:187–98. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.09.010.
- [314] Finn ES, Todd Constable R. Individual variation in functional brain connectivity: implications for personalized approaches to psychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2016;18:277–87.
- [315] Chaumette B, Kebir O, Krebs M-O. Génétique et épigénétique de la schizophrénie et des psychoses. *Biol Aujourd'hui* 2017;211:69–82. doi:10.1051/jbio/2017015.
- [316] Hadley JA, Nenert R, Kraguljac NV, Bolding MS, White DM, Skidmore FM, et al. Ventral Tegmental Area/Midbrain Functional Connectivity and Response to Antipsychotic Medication in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1020–30. doi:10.1038/npp.2013.305.
- [317] Fox MD, Liu H, Pascual-Leone A. Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *NeuroImage* 2013;66:151–60. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.10.082.
- [318] Bonnard M, Chen S, Gaychet J, Carrere M, Woodman M, Giusiano B, et al. Resting state brain dynamics and its transients: a combined TMS-EEG study. *Sci Rep* 2016;6. doi:10.1038/srep31220.
- [319] Trojak B, Meille V, Chauvet-Gelinier J-C, Bonin B. Does the intensity of transcranial magnetic stimulation need to be adjusted to scalp-cortex distance? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:E13. doi:10.1176/appi.neuropsych.11050114.
- [320] Trojak B, Meille V, Rouaud O, Chauvet-Gelinier J-C, Bonin B. Should we consider the depth of the cortex for the use of rTMS? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:E3-4. doi:10.1176/appi.neuropsych.11040089.
- [321] Janssen AM, Oostendorp TF, Stegeman DF. The effect of local anatomy on the electric field induced by TMS: evaluation at 14 different target sites. *Med Biol Eng Comput* 2014;52:873–83. doi:10.1007/s11517-014-1190-6.
- [322] Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. Measurement of Brain Metabolites by 1H Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1949–62. doi:10.1038/sj.npp.1300850.

TITLE: Effects of transcranial magnetic stimulation on brain: studies in functional magnetic resonance imaging and brain proton magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia.

RESUME : La compréhension des effets cérébraux sous-tendant l'impact de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est un *a priori* nécessaire à la connaissance de la prise en charge thérapeutique des patients bénéficiant de ces traitements. *A posteriori*, elle permet en plus de comprendre les processus physiopathologiques responsables des symptômes cliniques propres aux troubles mentaux. Nous nous sommes ici intéressés aux effets de la rTMS sur le cerveau des patients souffrant de schizophrénie (SZ), au travers des deux principes fondamentaux du fonctionnement cérébral que sont la ségrégation et l'intégration fonctionnelle. En premier lieu, nous avons analysé l'effet de la rTMS visant le cortex préfrontal médian (CPM) sur le principe de ségrégation fonctionnelle chez des SZ avec trouble de la cognition sociale. Pour ce faire nous avons développé un paradigme d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) écologique et novateur de cognition sociale. Un prérequis aux études longitudinales en IRMf est la reproductibilité du signal d'activation. Nous avons alors démontré la fiabilité de notre paradigme entre deux sessions, puis à l'aide de ce paradigme, nous avons étudié l'effet de la rTMS sur la ségrégation à partir de la variation du signal BOLD et des taux de N-AcetylAspartate et de glutamate. Puis nous avons étudié l'impact de la rTMS ciblant le sillon temporal supérieur gauche (STSg) sur les hallucinations auditivo-verbales (AVH) en termes de connectivité fonctionnelle statique (intégration fonctionnelle). Nous avons ainsi mis en évidence l'effet bénéfique de la rTMS sur le trouble de cognition sociale et sur les AVH. En outre, quand la rTMS cible le STSg, il ne semble pas avoir d'effet sur la connectivité fonctionnelle statique du réseau cérébral du langage observé. Cependant, focalisé au niveau du CPM, elle permettrait d'augmenter la concentration de N-acétylaspartate des SZ. L'absence d'effet de la rTMS illustrerait plutôt des profils d'organisation cérébrale différents des SZ, et ce par des variabilités interindividuelles, suggérant qu'il serait à l'avenir bénéfique de déterminer les caractéristiques optimales de la stimulation sur une base individuelle afin de mieux moduler les processus anormaux du cerveau dans les schizophrénies.

SUMMARY: The understanding of the brain effects underlying the impact of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a necessary *a priori* necessary concerning patients treatments. *A posteriori*, it also helps to understand the pathophysiological processes responsible for the clinical symptoms of mental disorders. Hither, we are interested in the effects of rTMS on the brain of patients with schizophrenia (SZ), through the two fundamental principles of cerebral functioning: segregation and functional integration. First, we have analyzed the effect of rTMS on the medial prefrontal cortex (MPFC) according to functional segregation in SZ with social cognition disorder. To do this we have developed an ecological and innovative social cognition paradigm for functional magnetic resonance imaging (fMRI). A prerequisite for longitudinal studies in fMRI is the reproducibility of the activation signal, we have then demonstrated the reliability of our paradigm between two sessions. Using this paradigm, we have studied the effect of rTMS on segregation from the variation of the BOLD signal and the levels of N-Acetyl Aspartate and glutamate. Then, we studied the impact of rTMS targeting the left temporal sulcus (STS) on auditory-verbal hallucinations (AVH) in terms of functional connectivity (functional integration). We have thus demonstrated the beneficial effect of rTMS on social cognition disorder and on AVH. Moreover, when the rTMS targets the STS, it does not seem to have an effect on the static functional connectivity within the listening language network. However, focused on the MPFC, it would increase the N-acetylaspartate concentration of SZ. The absence of the effect of the rTMS would rather illustrate different brain organization patterns of the SZ, due to inter-individual variability, suggesting that it would be in the future beneficial to determine optimal characteristics of stimulation on an individual basis in order to best modulate abnormal processes of the brain in schizophrenias.

MOTS-CLES : Schizophrénie, stimulation magnétique transcrânienne répétée, connectivité fonctionnelle, cognition sociale, AVH, étude test-retest, N-AcetylAspartate.

DISCIPLINE : Neurosciences cognitives (Recherche clinique, innovation technologique, santé publique).

LABORATOIRE : Imagerie et Stratégies Thérapeutiques de la Schizophrénie (ISTS) EA 7466, Normandie Univ, UNICAEN, Faculté de médecine, Caen F-14000, France
