



HAL
open science

Identification de marqueurs morphométriques cérébraux des hallucinations auditives chez les patients souffrant de schizophrénie

Baptiste Lerosier

► To cite this version:

Baptiste Lerosier. Identification de marqueurs morphométriques cérébraux des hallucinations auditives chez les patients souffrant de schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2022. Français. NNT : 2022NORMC423 . tel-03991800

HAL Id: tel-03991800

<https://theses.hal.science/tel-03991800v1>

Submitted on 16 Feb 2023

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

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Identification de marqueurs morphométriques cérébraux des hallucinations auditives chez les patients souffrant de schizophrénie.

Présentée et soutenue par
BAPTISTE LEROSIER

Thèse soutenue le 29/11/2022
devant le jury composé de

M. ERIC FAKRA	Professeur des universités PraticienHosp, Université Saint-Etienne Jean Monnet	Rapporteur du jury
MME DELPHINE CAPDEVIELLE	Professeur des universités PraticienHosp, CHU de Montpellier	Membre du jury
M. JOSSELIN HOUENOU	Professeur des universités PraticienHosp, Université Paris-Est Créteil (UPEC)	Président du jury
M. GREGORY SIMON	Maître de conférences, Université de Caen Normandie	Directeur de thèse
MME SONIA DOLLFUS	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Caen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par **GREGORY SIMON (Physiopathologie et imagerie des troubles neurologiques)** et **SONIA DOLLFUS (Physiopathologie et imagerie des troubles neurologiques)**



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normande de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement

PhIND



PHYSIOPATHOLOGY
& IMAGING OF
NEUROLOGICAL DISORDERS

Remerciements

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui m'ont apporté leur aide lors de ces 3 années de thèse.

Je voudrais remercier Gregory Simon, mon directeur de thèse, pour m'avoir accompagné et guidé depuis mon premier stage de recherche en M1 jusqu'à la fin de cette thèse. Ses conseils avisés et ses encouragements m'ont toujours beaucoup aidé dans mon travail.

Je tiens à remercier Sonia Dollfus, ma co-directrice de thèse, qui a co-dirigé cette thèse depuis ses débuts au sein du laboratoire ISTS jusqu'à son terme dans notre nouvelle équipe NEUROPRESAGE. Merci, de m'avoir permis de travailler sur ce projet passionnant à la croisée de la psychiatrie et de la neuro-imagerie.

Je voudrais aussi remercier Josselin Houenou et Erik Fakra d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse et d'avoir si gentiment accepté de me donner quelques jours de délais pour finaliser ce manuscrit.

Je remercie aussi Delphine Capdevielle d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie le CHU de Caen ainsi que la Région Normandie pour m'avoir permis d'obtenir un contrat doctoral RIN 50% permettant de financer ces recherches.

Merci à Olivier Étard avec qui nous avons commencé ce projet durant mon stage de Master 2.

Merci à Denis Vivien, Directeur de l'unité Phind, ainsi qu'à Gaël Chételat Directrice de l'équipe Neuroprésage.

Merci à Guillaume Auzias et Sylvain Takerkart de m'avoir permis d'utiliser la technique SGBM permettant l'analyse sulcale au cœur de cette thèse. Merci pour toute l'aide que vous avez pu me donner pendant ces 3 années de thèses et pour la formation intensive durant mon passage au sein de l'INT de Marseille.

Je souhaite remercier Magalie Lecourtois, Renaud Jardri, Arthur Kaladjian, Quentin Rollet et Ludovic Galas pour leur disponibilité et les bons conseils qu'ils ont pu me donner lors des réunions de CSI.

Merci à tous les patients et témoins volontaires sains qui ont participé aux différents protocoles du laboratoire depuis bientôt 20 ans. Sans votre participation, toutes ces recherches n'auraient pas pu être possibles.

Merci à toutes les personnes qui ont participé à l'acquisition et au prétraitement des données IRM : Pascal Delamillieure, Sonia Dollfus, Perrine Brazo, Annick Haelewyn, Elise Leroux et Nicolas Delcroix.

Merci à Elise Leroux pour l'aide ô combien précieuse qu'elle a pu me donner et pour la bienveillance qu'elle m'a témoignée durant ces 3 ans ! Merci aussi pour tous les bons moments que l'on a passé que ce soit nos séances de sport du midi ou autour d'un café (Chocolat chaud pour moi).

Je remercie aussi tous les membres de l'équipe, Annick Haelewyn, Maxime Tréhout, Maud Rotharmel, Céline Becquet, Lotte Hilberdink, et Séverine Leblanc qui m'ont si souvent encouragé et conseillé.

Merci aux anciens stagiaires de master Lucie Metivier et Thomas Le François, nouvellement doctorant pour le soutien que vous m'avez témoigné.

Merci à Maxime Dieudonné et Alexandre Pron ainsi qu'à tous les doctorants de l'INT de Marseille pour l'accueil au sein de leur laboratoire durant mon passage.

Je remercie mes parents et ma sœur qui m'a toujours soutenu dans mes projets et plus particulièrement dans celui-ci. Merci de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même ainsi que pour l'amour et la bienveillance que vous me témoignez chaque jour.

Merci également à l'ensemble des personnes de ma famille ainsi que ma belle-famille qui m'ont encouragé durant ces 3 années.

Et pour terminer, je ne pourrais jamais assez remercier ma femme sans qui tout cela n'aurait pas pu être possible. Merci de m'avoir toujours soutenu et relevé dans les moments les plus difficiles. Merci pour ta confiance et tous tes encouragements.

TABLE DE MATIERES

TABLE DE MATIERES	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
AVANT-PROPOS	5
I. LA SCHIZOPHRENIE	8
I.1 HISTORIQUE A PROPOS DE LA DECOUVERTE/CONCEPTUALISATION DU TROUBLE	8
I.2 ÉPIDEMIOLOGIE DE LA SCHIZOPHRENIE	8
<i>I.2.1 Prévalence :</i>	<i>8</i>
<i>I.2.2 Incidence :.....</i>	<i>8</i>
<i>I.2.3 Différence homme/femme, Sex-ratio</i>	<i>9</i>
<i>I.2.4 Mortalité :.....</i>	<i>9</i>
I.3 CARACTERISATION DE LA SCHIZOPHRENIE PAR LE DSM ET CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	9
I.4 LES PRINCIPAUX SYMPTOMES DE LA SCHIZOPHRENIE.....	10
<i>I.4.1 Les symptômes positifs.....</i>	<i>10</i>
<i>I.4.2 Les symptômes négatifs.....</i>	<i>10</i>
<i>I.4.3 Les troubles cognitifs</i>	<i>11</i>
I.5 LES DIFFERENTES CAUSES/PHYSIOPATHOLOGIE.....	11
<i>I.5.1 Hypothèses neurodéveloppementales et neurodégénératives.....</i>	<i>11</i>
<i>I.5.2 Les modèles Vulnérabilité-Stress & Gènes-Environnement</i>	<i>12</i>
II. LES HALLUCINATIONS AUDITIVES DANS LA SCHIZOPHRENIE.....	15
II.1 DEFINITION DES HALLUCINATIONS	15
II.2 CARACTERISATION DES HALLUCINATIONS	15
II.3 METHODES D'ÉVALUATION DES HALLUCINATIONS.....	16
II.4 PHYSIOPATHOLOGIE DES HALLUCINATIONS AUDITIVES	16
II.5 THERAPEUTIQUES	17
III. LES MODIFICATIONS MORPHOMETRIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE AVEC DES HALLUCINATIONS AUDITIVES VERBALES (AVH)	19
III.1 LA MORPHOMETRIE STRUCTURELLE	19
<i>III.1.1 La « Voxel-Based Morphometry » (VBM).....</i>	<i>19</i>
<i>III.1.2 Épaisseur corticale</i>	<i>20</i>
<i>III.1.3 Le gyrus de Heschl</i>	<i>22</i>
<i>III.1.4 Le gyrus temporal supérieur</i>	<i>24</i>
<i>III.1.5 Le gyrus temporal moyen</i>	<i>26</i>

III.1.6 Le gyrus temporal inférieur.....	27
III.1.7 Le gyrus frontal inférieur	29
III.1.8 Synthèses	31
III.2 LA MORPHOMETRIE SULCALE.....	35
III.2.1 La gyrification cérébrale	35
III.2.2 Les théories sur le processus de gyrification	36
III.2.3 Les différentes méthodes d'évaluation des sillons.....	39
III.2.4 L'implication des sillons dans les hallucinations auditives.....	40
IV. OBJECTIF, PROBLEMATIQUE DE LA THESE	43
V. ÉTUDE N°1 : ANALYSE DES PARTICULARITES CORTICALES DANS LA SCHIZOPHRENIE	46
V.1 INTRODUCTION	46
V.2 MATERIEL ET METHODE	47
V.2.1 Sujets	47
V.2.2 Acquisition des données IRM.....	49
V.2.3 Analyse des données de neuro-imagerie : L'épaisseur corticale	49
V.2.4 Tests statistiques	50
V.3 RESULTATS.....	51
V.3.1 Comparaison de l'épaisseur corticale entre les patients Schizophrènes et les témoins volontaires sains (SZ vs TVS).....	51
V.3.2 Comparaison de l'épaisseur corticale en fonction du statut hallucinatoire des patients	53
V.3.3 Corrélation entre la sévérité des hallucinations et l'épaisseur corticale	54
V.4 DISCUSSION	55
VI. ÉTUDE N°2 : LES PUIITS SULCAUX DU SILLON TEMPORAL SUPERIEUR CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES AYANT DES HALLUCINATIONS	59
VI.1 INTRODUCTION	59
VI.2 METHODES	61
VI.2.1 Sujets	61
VI.2.2 Acquisition des images IRM.....	62
VI.2.3 Traitement des images IRM	62
VI.2.4 Extraction des puits sulcaux	63
VI.2.5 Analyses Statistiques	65
VI.3 RESULTATS.....	65
VI.3.1 Résultats des analyses démographiques.....	65
VI.3.2 Analyse des puits sulcaux	65
VI.4 DISCUSSION	66

VII. ÉTUDE N°3 : ANALYSE DES PATTERNS SULCAUX CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE SCHIZOPHRENIE SELON LA PRESENCE OU NON D'HALLUCINATIONS AUDITIVES.....	70
VII.1 INTRODUCTION	70
VII.2 MATERIEL ET METHODE	73
<i>VII.2.1 Participants</i>	73
<i>VII.2.1 Évaluations cliniques</i>	73
<i>VII.2.2 Séquence IRM et prétraitements</i>	74
<i>VII.2.3 Détection des puits sulcaux</i>	75
<i>VII.2.4 Construction des graphes</i>	76
<i>VII.2.5 Statistiques</i>	78
VII.3 RESULTATS.....	79
<i>VII.3.1 Caractéristique de la population</i>	79
<i>VII.3.2 Différences suivant le diagnostic (SZ vs TVS)</i>	79
<i>VII.3.3 Différences en fonction de la symptomatologie (SZ_AVH+ vs SZ_AVH-)</i>	80
VII.4 DISCUSSION	81
VIII. DISCUSSION GENERALE.....	87
VIII.1 RESUME	87
VIII.2 CONCLUSION ET FUTURES PERSPECTIVES	88
IX. ANNEXES	92
IX.1 ANNEXE N°1 : PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES	92
IX.2 ANNEXE N°2 : POSTER PRESENTE AU CONGRES ORGANISATION OF HUMAN BRAIN MAPPING (OHBM) 2021 ...	94
IX.3 ANNEXE N°3 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE DANS LA CINQUIEME EDITION DU MANUEL DIAGNOSTIQUE ET STATISTIQUE DES TROUBLES MENTAUX, ET DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES (DSM-5).....	95
IX.4 ANNEXE N°4 : ÉCHELLES D'ÉVALUATION DES HALLUCINATIONS AUDITIVES.....	97
<i>IX.4.1 Mini (Lecrubier et al., 2013; Sheehan et al., 1997)</i>	97
<i>IX.4.2 Echelle AHRS - Auditory Hallucination Rating Scale (Dondé et al., 2019)</i>	100
X. BIBLIOGRAPHIE.....	103

LISTE DES ABBREVIATIONS

A

AHRS (*Auditory Hallucination Rating Scale*) :
*Echelle d'évaluation des Hallucinations
Auditives*
AVH (*Auditory Verbal Hallucinations*) :
Hallucinations Auditives Verbales

B

BAVQ_R (*Beliefs About Voices Questionnaire*) :
*Questionnaire des croyances au sujets des
voix*

D

DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of
Mental Disorders*) : *Manuel Diagnostique et
statistique des troubles mentaux, et des
troubles psychiatriques*
DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) : *Imagerie par
tenseur de diffusion*

G

GLM (*Generalized Linear models*) : *Modèle
Linéaire Général*

I

ICD (*International Classification of Disease*) :
Classification International des Maladies
IG : *Index de Gyrification*
IRM : *Imagerie par Résonance Magnétique*
IS : *Index Sulcal*

L

LCR : *Liquide Céphalo-Rachidien*
IGI (*local Gyrification Index*) : *Index de
Gyrification local*

M

MINI (*Mini international Neuropsychiatric
Interview*)

P

PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*)
: *Echelle des symptômes positifs et négatifs*
PSYRATS (*Psychotic Symptom Rating Scales*) :
*Echelle d'évaluation des symptômes
psychotiques*

R

ROI (*Region Of Interest*) : *Région d'intérêt*
rTMS (*repetitive Transcranial Magnetic
Stimulation*) : *Stimulation Magnétique
transcrânienne répétitive*

S

SAPS (*Scale for the assesement of positive
Symptoms*) : *Echelle d'évaluation des
symptômes positifs*
SGBM (*Structural graph-based morphometry*)
STS (*Superior temporal sulcus*) : *Sillon
temporal Supérieur*
SZ : *Schizophrène*
SZ_AVH- *Patients Schizophrène n'ayant pas
d'hallucinations auditives verbales*
SZ_AVH+ : *Pateints Schizophrène ayant des
hallucinations auditives verbales*

T

TCC : *thérapies cognitivo- comportementales*
TVS : *Témoins Volontaires Sains*

V

VBM (*Voxel-Based Morphometry*) : *Analyse
morphométrique basé sur le voxel*

AVANT-PROPOS

Les causes de la schizophrénie restent à ce jour mal identifiées . Il en va de même pour l'origine de certains symptômes comme les hallucinations auditives verbales. Ainsi, la mise en évidence des altérations spécifiquement liées aux hallucinations auditives dans la schizophrénie reste un enjeu majeur de la recherche. Identifier et comprendre leur origine contribueraient à améliorer les prises en charge chez les patients.

Ce manuscrit est divisé en 3 parties différentes :

La première est une introduction générale au travail présenté dans ce manuscrit. Il englobe dans une première partie une présentation de la schizophrénie (**cf. I**), des différentes hypothèses pouvant mener à cette pathologie (**cf. I.5**), ainsi que ses principaux symptômes (**cf. I.4**). Une seconde partie développe principalement les hallucinations auditives dans la schizophrénie (**cf. II**) et les principales atteintes anatomiques cérébrales retrouvées chez les patients (**cf. III**). La présentation de ces résultats amène naturellement vers l'objectif de la thèse (**cf. IV**).

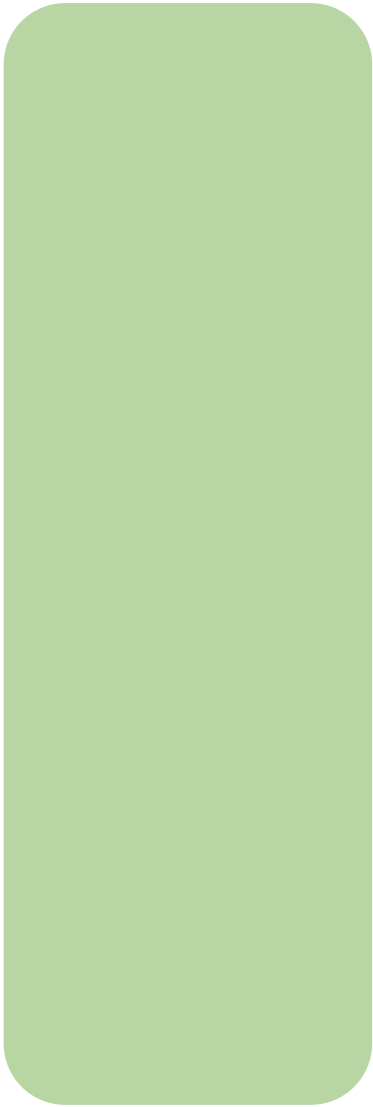
Dans une seconde partie, trois études seront présentées. L'objectif de la première est de rechercher l'existence d'atteintes anatomiques de matière grise qui seraient plus spécifiquement retrouvées chez les patients atteints de schizophrénies et présentant des hallucinations auditives (**cf. V Étude n°1 : Analyse des particularités corticales dans la schizophrénie**).

L'étude de la morphologie des sillons cérébraux permet d'appréhender les processus neurodéveloppementaux précoces qui se déroulent in utero. La deuxième étude vise donc à étudier les puits sulcaux qui sont des points de repères anatomiques présent en profondeur des sillons. La recherche d'une particularité de ces puits sulcaux chez les patients atteints de schizophrénie et ayant des hallucinations auditives constitue l'objectif principal de cette seconde étude (**cf. VI Étude n°2 : Les puits sulcaux du sillon temporal supérieur chez les patients schizophrènes ayant des hallucinations**).

La construction de patterns morphologiques de ces puits sulcaux est rendue possible grâce à leur analyse sur l'ensemble du cerveau. Afin de démontrer une particularité morphologique spécifique liée aux hallucinations auditives, une comparaison de ces patterns sulcaux entre les

patients souffrant de schizophrénie avec ou sans hallucinations auditives et des témoins volontaire sains est menée et constitue le sujet de la troisième étude (**cf. VII Étude n°3 : Analyse des patterns sulcaux chez le patient atteint de schizophrénie selon la présence ou non d'hallucinations auditives**).

La dernière partie de ce manuscrit constitue une conclusion générale faisant le lien entre l'ensemble des études et ouvrant des perspectives sur les futures études restant à être réalisées (**cf. VIII Discussion générale**).



INTRODUCTION

GENERALE

I. LA SCHIZOPHRENIE

I.1 Historique à propos de la découverte/conceptualisation du trouble

En distinguant la « dementia praecox » des autres types de démence en 1893, Emil Kraepelin fut le premier à poser les bases de ce que l'on appelle aujourd'hui la schizophrénie. Eugen Bleuler, psychiatre suisse, n'est pas entièrement d'accord avec le terme utilisé par Kraepelin pour définir cette pathologie. C'est pourquoi, en 1911, il se sert des racines grecques « schizein » signant la séparation et de « phrèn » qui signifie l'esprit pour créer le terme « schizophrénie ». Ce fractionnement de l'esprit correspond mieux selon lui à la pathologie qu'il observe. À partir de cette année 1911, la dénomination de cette pathologie n'a plus changé bien qu'elle ait été de mieux en mieux caractérisée jusqu'à nos jours. Actuellement, comme définie par le « National Institute of Mental Health » la schizophrénie est une maladie psychiatrique caractérisée par des perturbations des processus de pensée, de perceptions, de la réactivité émotionnelle et des interactions sociales ("Schizophrenia," n.d.). Bien qu'atteints par la même pathologie, les patients peuvent donc présenter une multitude de caractéristiques très différentes en fonction de la prédominance de tels ou tels symptômes.

I.2 Épidémiologie de la schizophrénie

I.2.1 Prévalence :

McGrath rapporte une prévalence de 4,6 ‰ dans une étude datant de 2008 (McGrath et al., 2008). Cette prévalence peut varier de manière importante suivant plusieurs conditions et notamment dans les populations de personnes migrantes, ou encore en fonction du statut économique des pays (McGrath et al., 2008).

I.2.2 Incidence :

Le taux d'incidence de la schizophrénie montre quelques variations selon les études épidémiologiques. Le taux d'incidence varie entre 15,2 personnes par an pour 100 000 personnes dans la revue de McGrath (McGrath et al., 2008) à 21,7 personnes par an pour 100 000 personnes dans la revue de Jongsma (Jongsma et al., 2019). Des différences

méthodologiques peuvent être à l'origine de ces disparités, mais pas uniquement. La schizophrénie est une pathologie ubiquitaire qui touche des personnes sur l'ensemble de la planète. Comme pour la prévalence, un taux d'incidence plus élevé peut être retrouvé chez des personnes ayant connu un parcours migratoire ou encore vivant en milieu urbain (Jauhar et al., 2022).

I.2.3 Différence homme/femme, Sex-ratio

Il était jusqu'alors globalement admis que les hommes et les femmes étaient touchés de manière comparable par les schizophrénies comme ont pu le souligner plusieurs études (Charlson et al., 2018; Saha et al., 2005). Cependant cela est remis en cause par d'autres études qui suggèrent une fréquence modestement plus élevée chez les hommes avec un ratio médian de 1,4 (McGrath et al., 2008) ou encore de 1,7 (Jongsma et al., 2019).

I.2.4 Mortalité :

Le taux de mortalité médian des patients, toutes causes confondues, est estimé à 2,6 (McGrath et al., 2008; Saha et al., 2007). Cela se traduit par le fait qu'un patient atteint de schizophrénie a un risque de décéder prématurément 2,6 fois plus élevé que dans l'ensemble de la population normale. Ainsi un patient atteint de schizophrénie décède en moyenne entre 15 et 20 ans avant leurs pairs et 80 % de ces patients décèdent de causes naturelles contre 97 % pour la population générale (Thornicroft, 2011). Ces derniers chiffres s'expliquent notamment par un taux de suicide 12,6 fois plus élevé qu'en population générale. Néanmoins, les patients meurent aussi prématurément de causes principalement cardiaques (Seeman, 2019) et dont l'imputation des antipsychotiques est fort probable. En raison de la maladie et des traitements, les patients ne bénéficient pas, ou peu, des 3 facteurs de longévité, à savoir les comportements de vie qui favorisent une bonne santé cardiaque, un soutien social suffisant et la croyance en un but dans leur vie. Des thérapies comportementales pourraient donc impacter ces facteurs afin d'augmenter efficacement la durée de vie de ces populations.

I.3 Caractérisation de la schizophrénie par le DSM et critères diagnostiques

Actuellement, aucun test biologique, radiologique ou encore psychométrique ne permet d'établir un diagnostic pour cette pathologie. Seuls les symptômes retrouvés chez les

patients peuvent le permettre. La cinquième édition du « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders » (DSM-5) permet aujourd'hui d'établir un diagnostic de schizophrénie chez un patient en se basant sur différents critères détaillés ci-dessous. La onzième édition de la « International Classification of Diseases » (ICD) permet elle aussi d'établir un diagnostic sur des critères quasi identiques. La durée de la présence des signes cliniques (6 mois pour le DSM 5 contre 1 mois dans l'ICD 11) est la principale différence entre les deux manuels de diagnostic.

I.4 Les principaux symptômes de la schizophrénie

La schizophrénie se caractérise par une variété très importante de symptômes hétérogènes, mais aucun d'entre eux n'est spécifique à cette pathologie. Bien que le spectre symptomatique soit très étendu, il n'en est pas moins polarisé. Trois principales dimensions symptomatiques ont émergé parmi lesquelles nous retrouvons les symptômes dits positifs, négatifs ainsi que les troubles cognitifs.

I.4.1 Les symptômes positifs

Ils sont essentiellement constitués d'hallucinations ainsi que d'idées délirantes. Les hallucinations sont les symptômes les plus fréquents dans la schizophrénie. Elles correspondent à une perception sans objet et concernent la sphère visuelle, auditive, olfactive et cénesthésique par exemple. Les hallucinations peuvent aussi, dans certains cas, alimenter des idées délirantes qui correspondent à une perception altérée de la réalité, à des croyances inadaptées. Ces délires peuvent être variés, cependant les thèmes les plus fréquents sont de type persécutif et mégalomane.

Ces symptômes sont accessibles le plus souvent aux antipsychotiques. Cependant, ce syndrome délirant/hallucinatoire peut résister aux antipsychotiques de première intention dans environ 30 % des cas nécessitant le relai par la clozapine.

I.4.2 Les symptômes négatifs

La dimension négative, à contrario de la dimension positive, est caractérisée par une diminution ou une perte du fonctionnement normal. Les symptômes négatifs sont décrits par cinq dimensions principales, l'anhédonie, le retrait social, l'émoussement affectif, l'avolition et l'alogie. L'anhédonie marque l'incapacité d'un patient à ressentir des émotions plaisantes

lors de situations qui l'étaient pourtant auparavant. Le retrait social quant à lui se traduit par une réduction des relations sociales. L'émoussement affectif se caractérise par une pauvreté de l'expression du visage, de la gestualité et de la tonalité de la voix. L'avolition correspond à un affaiblissement de la volonté. L'alogie se traduit par une pauvreté du discours.

I.4.3 Les troubles cognitifs

La dimension cognitive est marquée par un mauvais fonctionnement des capacités cognitives ou intellectuelles chez les patients par rapport à leur état prépathologique (Keefe et al., 2005). Globalement, les troubles cognitifs concernent l'attention, les fonctions exécutives ainsi que les systèmes de mémoire, ce qui implique des difficultés à réagir aux stimuli de l'environnement (Gebreegziabhere et al., 2022). Les études actuelles ne dégagent pas de consensus quant à l'évolution des capacités cognitives et intellectuelles au cours de la maladie (Gebreegziabhere et al., 2022).

I.5 Les différentes causes/physiopathologie

Les causes de la schizophrénie ne sont actuellement pas clairement identifiées. Quelques modèles proposent des explications potentielles à la survenue de cette pathologie. Malgré tout, plusieurs marqueurs de vulnérabilité à la schizophrénie ont déjà été identifiés, grâce à des études épidémiologiques, génétiques, neurobiochimiques, ou encore neuroanatomiques.

I.5.1 Hypothèses neurodéveloppementales et neurodégénératives

Les études étiopathogéniques ont historiquement mis en avant 2 hypothèses pour expliquer la survenue de la schizophrénie. La première d'entre elles, suggérée par Morel en 1859, était une hypothèse neurodégénérative. L'évolution de la symptomatologie au cours de la maladie, ou encore l'altération des fonctions neurocognitives chez les patients sont en faveur de cette implication neurodégénérative dans la schizophrénie. Cette hypothèse est étayée par l'étude menée chez des patients de plus de 65 ans qui rapporte une baisse des fonctions cognitives supérieures à celles attendues pour cet âge (Rund, 2009). Les modifications cérébrales structurelles renforcent aussi cette hypothèse neurodégénérative de la schizophrénie. Des études longitudinales rapportent un élargissement des ventricules

intracérébraux (DeLisi et al., 2006) ou encore un amincissement de l'épaisseur corticale dans les régions frontales et temporales (Gutiérrez-Galve et al., 2015).

Venant s'opposer à l'hypothèse neurodégénérative, Clouston évoque, en 1891, une hypothèse neurodéveloppementale. Plusieurs études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence l'implication de différents facteurs environnementaux précoces pouvant favoriser la survenue de la schizophrénie (Brown, 2006; Brown and Susser, 2008; Cannon et al., 2002; Khashan et al., 2008; Pugliese et al., 2019; Susser and Lin, 1992). Une infection virale durant la grossesse ou des complications obstétricales durant l'accouchement sont autant de facteurs pouvant avoir une influence sur la survenue de la maladie. Ces études suggèrent que les patients atteints de schizophrénie ont de manière plus fréquente rencontré ce type de situation par rapport à des sujets sains (Rapoport et al., 2005). Venant renforcer cette hypothèse, des études génétiques ont pu mettre en évidence des gènes de susceptibilité à la schizophrénie (Qin et al., 2020). Tout marque indéniablement une implication neurodéveloppementale dans cette pathologie.

Pendant de nombreuses années, les chercheurs ont débattu sur le bien-fondé de chacune des deux hypothèses. Cependant, grâce à la multiplication des études sur les causes de cette pathologie, nous savons maintenant qu'aucune de ces deux hypothèses n'est exclusive. L'amélioration des techniques d'analyse permet de faire nettement avancer les recherches. C'est pourquoi cette pathologie continue d'être de mieux en mieux caractérisée. Néanmoins, les causes précises qui font apparaître la schizophrénie restent à ce jour pas encore clairement établies.

I.5.2 Les modèles Vulnérabilité-Stress & Gènes-Environnement

Pour expliquer le déclenchement de la schizophrénie, Zubin et Spring ont proposé le modèle « Vulnérabilité-stress » (Zubin and Spring, 1977). Il repose sur le fait que chaque personne est caractérisée par un niveau de vulnérabilité variable à la schizophrénie. Cependant, la pathologie pourra se déclencher uniquement si un certain niveau de stress est ajouté à cette vulnérabilité. Lorsque le niveau de vulnérabilité est élevé chez un sujet, un niveau de stress relativement peu important pourrait suffire à basculer vers la pathologie. À travers ce modèle, la schizophrénie résulte donc de cette synergie entre la vulnérabilité initiale

et la rencontre de stressseurs au cours de la vie du patient. Par la suite, ce modèle a évolué en incluant différents types de vulnérabilités et de stressseurs (**Figure 1**).

Le modèle « interaction Gènes-Environnement » se place dans la continuité du modèle « vulnérabilité-stress » et l'actualise. Plusieurs variants génétiques étant dits « à risque » peuvent s'accumuler chez un sujet déterminant ainsi un niveau de vulnérabilité à la pathologie. Pathologie qui devient effective uniquement si l'on ajoute à cette vulnérabilité des facteurs environnementaux, stressseurs pré ou postnataux. Plusieurs études ont déjà mis en évidence des interactions entre des mutations génétiques et des facteurs environnementaux néfastes (Alemany et al., 2014; Caspi et al., 2005; Di Forti et al., 2012; van Winkel et al., 2008; Vinkers et al., 2013). De plus, il a été montré qu'environ 35 % des patients souffrant d'un premier épisode psychotique aigu ont rapporté avoir eu un événement stressant dans les trois mois précédents (Raune et al., 2009). Ces études suggèrent donc une synergie entre les facteurs génétiques et environnementaux dans la schizophrénie.

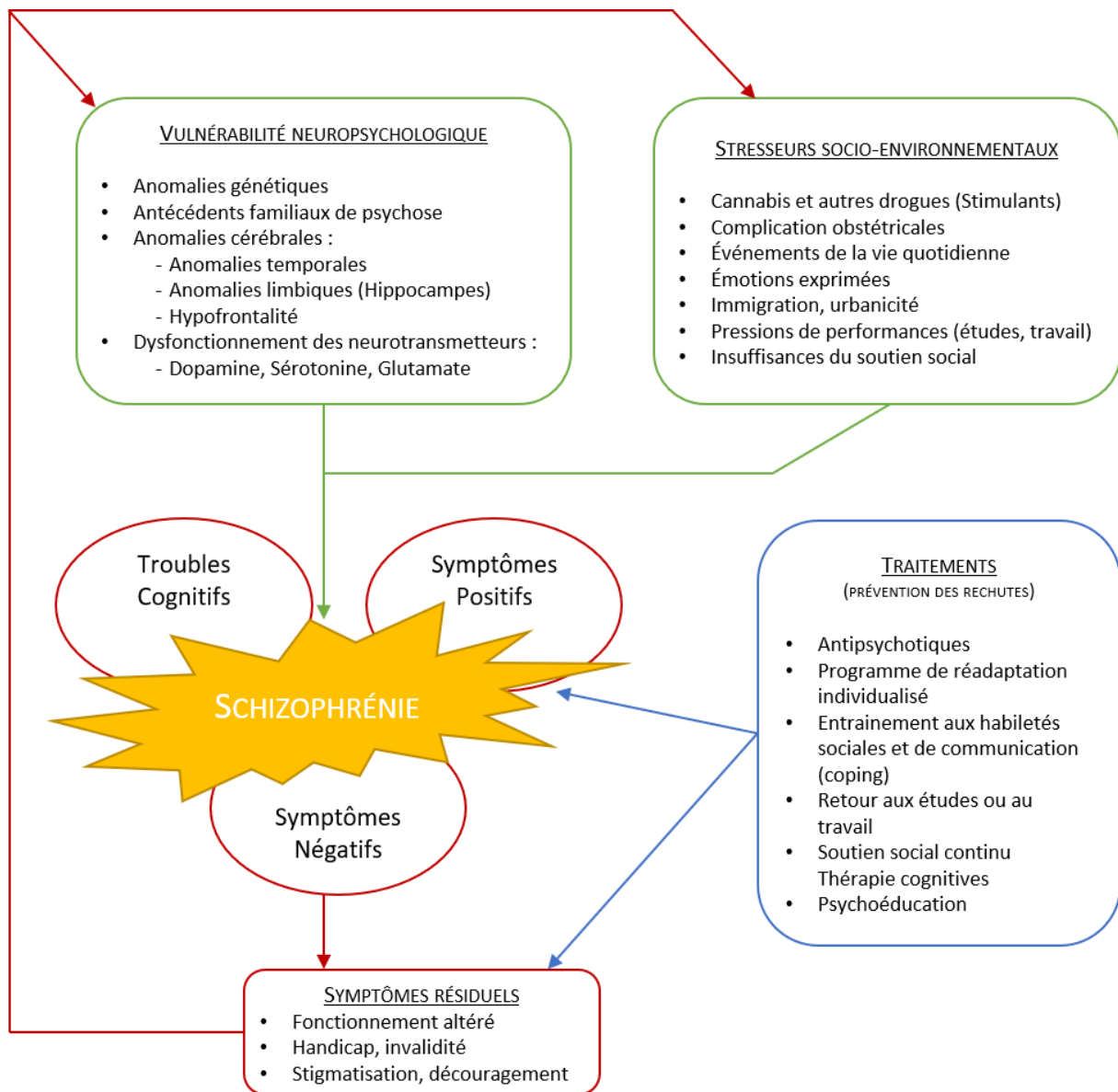


Figure 1 Modèle vulnérabilité-stress de la schizophrénie ; Adaptée de Abdel-Baki A, Lalonde P, Gingras N. Schizophrénie. Dans : P Lalonde, GF Pinard. Psychiatrie clinique approche bio-psycho-sociale, Montréal, Chenelière, 2016 : 332

II. LES HALLUCINATIONS AUDITIVES DANS LA SCHIZOPHRENIE

II.1 Définition des hallucinations

Le psychiatre J-E. Esquirol fut le premier, en 1817, à donner un sens quasi définitif au terme « hallucination » qui était préalablement sujet à quelques fluctuations. Dans le dictionnaire français des sciences médicales, il est écrit : « Un Homme est en état d'hallucination s'il a la conviction intime d'une sensation actuellement perçue alors que nul objet extérieur propre à exciter cette sensation n'est à portée de ses sens ». Cette définition vient fixer ce que l'on entend par hallucination et permet dès lors de distinguer ces phénomènes hallucinatoires des autres phénomènes qui pourraient s'en rapprocher. Cette définition a peu évolué aujourd'hui. Dans le DSM 5, les hallucinations sont définies comme étant des expériences de type perceptif qui surviennent sans stimulus externe (Crocq & Guelfi, 2015). Quant à « l'International Classification of Diseases » (ICD-11), elle les définit comme une perception sensorielle de toute modalité survenant en l'absence du stimulus approprié.

II.2 Caractérisation des hallucinations

Les hallucinations peuvent toucher toutes les modalités sensorielles, ce qui a amené à la description de 14 types d'hallucinations différentes (Blom, 2013). Dans l'étude de Lim et al., 80 % des patients atteints de schizophrénie ont déjà eu des hallucinations au cours de leur vie (Lim et al., 2016). Cependant, certains types d'hallucinations sont retrouvés de manière plus fréquente chez les patients atteints de schizophrénie avec en première place les hallucinations auditives verbales qui touchent environ 70 % de ces patients. Cela en fait le type d'hallucination le plus fréquemment observé dans cette pathologie. Au début de la maladie, les hallucinations auditives peuvent être constituées de quelques mots avec un contenu sémantique pauvre, tandis qu'à un stade ultérieur de la maladie, elles peuvent devenir plus élaborées (Yttri et al., 2022). Le patient peut entendre de manière récurrente des voix qui le menacent, qui cherchent à le contrôler, ou à l'insulter. De plus, la valence émotionnelle du contenu est généralement négative. Étant perçus par le patient comme une situation réelle,

ces phénomènes sont souvent vécus comme étant très angoissants et handicapants dans la vie de tous les jours.

II.3 Méthodes d'évaluation des hallucinations

Les hallucinations peuvent être évaluées par de nombreuses échelles cliniques. Dans le cadre de cette partie, nous n'aborderons que celles utilisées dans le cadre de nos études. Chacune des échelles a sa spécificité. Cependant, elles permettent généralement d'avoir des informations sur la fréquence ou encore la détresse générée chez le patient par exemple. La « Mini International Neuropsychiatric Interview » (MINI) (Sheehan et al., 1997) est un interview structuré qui permet de porter le diagnostic de schizophrénie. Elle comporte notamment la question suivante : « *Vous est-il déjà arrivé d'entendre des choses que d'autres personnes ne pouvaient pas entendre, comme des voix ?* ». Celle-ci permet uniquement de savoir si un patient a déjà halluciné au cours de sa vie. La « Positive and Negative Syndrome Scale » (PANSS) (Kay, 1991) est une échelle clinique visant à évaluer l'ensemble des symptômes des patients et possède un item spécifique sur les hallucinations. Cependant, cet item n'est pas spécifique des hallucinations auditives verbales. Elle inclut aussi les hallucinations visuelles, olfactives ou somatiques. L'échelle la plus spécifique aux hallucinations auditives verbales est l'« Auditory Hallucination Rating Scale » (AHRS) (Hoffman et al., 2003). Elle est composée de 7 questions portant sur la fréquence, la réalité des voix, l'intensité, le contenu et l'angoisse générée chez le patient. Bien que d'autres échelles évaluant les hallucinations auditives existent, comme la « Psychotic Symptom Rating Scales » (PSYRATS) ou la « Beliefs About Voices Questionnaire » (BAVQ_R), ce sont là les 3 échelles qui ont été utilisées dans notre travail de thèse et qui comptent parmi les plus utilisées dans la littérature.

II.4 Physiopathologie des hallucinations auditives

La physiopathologie des hallucinations auditives n'est pas clairement établie. Deux hypothèses principales s'affrontent, l'une ayant un modèle explicatif à origine perceptive tandis que l'autre est plutôt d'origine productive. Dans le premier modèle cité, les hallucinations auditives chez ces patients seraient dues à une hyper activation des aires

auditives dans le lobe temporal (Dierks et al., 1999; Belinda R. Lennox et al., 2000; Shergill et al., 2004; Suzuki et al., 1993). La voix entendue serait donc due à une imagerie mentale trop vive. Dans le modèle d'origine productive, les hallucinations auditives seraient dues au fait que le patient attribue son langage interne, autogénéré à une autre personne. Cela à cause d'un défaut de self-monitoring (Feinberg, 1978; Heinks-Maldonado et al., 2007). Ce mécanisme permet notamment d'avoir conscience que la voix qui parle dans notre tête nous appartient, que nous en avons le contrôle et que nous en sommes à l'initiative. Or si ce mécanisme est défaillant chez les patients schizophrènes, ils auront tendance, selon cette hypothèse, à attribuer ce langage auto généré à une source extérieure. Ses propres pensées seraient alors attribuées à une voix provenant de l'extérieur.

II.5 Thérapeutiques

Afin de traiter les hallucinations auditives des patients atteints de schizophrénie, plusieurs voies thérapeutiques peuvent être envisagées. Ce sont généralement les traitements antipsychotiques qui permettent de stabiliser le patient et de diminuer la sévérité des hallucinations. Cependant, dans environ un tiers des cas, cela ne permet pas une diminution significative des hallucinations. Actuellement, de plus en plus de techniques essaient de prendre en charge les hallucinations par des moyens non médicamenteux et non invasifs. C'est notamment le cas des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) qu'il est intéressant de coupler aux traitements antipsychotiques. Cela permet aux patients de comprendre ces phénomènes et de mieux pouvoir les appréhender. Une diminution de la détresse et de l'anxiété causée par les hallucinations est observée à la suite de cette prise en charge, mais malheureusement cela ne réduit pas leur fréquence. Il reste alors une solution de traitement avec la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) qui peut être utilisée comme thérapie complémentaire aux soins standards antipsychotiques. Cette technique permet de stimuler le cortex cérébral. Il a été démontré que ce type de traitement peut réduire réellement la fréquence et la gravité des hallucinations auditives. Lorsque la rTMS est appliquée à la zone temporo-pariétale gauche (par rapport au placebo), plusieurs études ont observé une réduction significative des hallucinations auditives, ce à haute ou basse fréquences (Dollfus et al., 2018; Montagne-Larmurier et al., 2011; Nathou et al., 2019; Slotema et al., 2012) bien que les récents résultats tempèrent l'engouement initial pour cette

thérapeutique adjuvante (Guttesen et al., 2021). Par ailleurs, cette thérapeutique produit uniquement des effets secondaires transitoires et légers.

III. LES MODIFICATIONS MORPHOMETRIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE AVEC DES HALLUCINATIONS AUDITIVES VERBALES (AVH)

De nombreuses études d'imagerie se sont focalisées depuis plusieurs décennies sur les régions qui sous-tendent les hallucinations auditives verbales. Grâce à l'amélioration des techniques d'imagerie et à la multitude de paramètres observables, ces bases neurales ont pu être étudiées de plusieurs manières différentes. Nous avons dorénavant un aperçu de plus en plus précis des régions qui seraient impliquées.

III.1 La morphométrie structurelle

La technique d'analyse de « Voxel-Based Morphometry » (VBM) (Ashburner and Friston, 2000) ou encore l'épaisseur corticale (Fischl and Dale, 2000) comptent parmi les techniques d'analyse morphométriques les plus utilisées dans la littérature pour mettre en évidence des anomalies structurelles chez des patients atteints par différentes pathologies.

III.1.1 La « Voxel-Based Morphometry » (VBM)

a) Technique

La « Voxel based morphometry » (VBM) est une technique permettant de mesurer des différences structurelles volumétriques entre différents groupes de sujets à partir de données issues d'un simple examen IRM T1 (Ashburner and Friston, 2000; Wright et al., 1995). Différentes étapes indispensables de traitement des images sont nécessaires telles que la normalisation, la segmentation et le lissage avant de pouvoir extraire des informations pertinentes de l'analyse VBM. Elles permettent notamment de recalibrer le cerveau de l'ensemble des sujets dans un référentiel commun, séparer les différents types de tissus cérébraux (Matière grise, Matière Blanche, Liquide Céphalo Rachidien) et attribuer à chaque voxel une valeur propre. Valeur qui sera ensuite remplacée par la moyenne de l'ensemble des voxels environnant. Ce qui a pour effet de rendre les données plus homogènes et normalement distribuées. Toutes ces étapes sont appliquées chez l'ensemble des participants inclus dans l'analyse. À la suite de cela, une série de t-tests peut être réalisée à chaque voxel

présent sur l'image, faisant alors ressortir les potentielles différences anatomiques entre deux groupes de sujets. Cela peut alors être interprété par exemple comme une perte d'intégrité de la matière blanche lorsque son volume est diminué dans une région ou alors comme une perte de tissu neuronal lorsque c'est le volume de matière grise qui se retrouve diminué.

b) Avantages et inconvénients de la VBM

Cette technique possède l'avantage d'être relativement simple à utiliser et de produire des résultats fiables. De plus, des analyses par régions d'intérêt peuvent être conduites. Un inconvénient principal est la difficulté d'interprétation des résultats. En effet, les atrophies volumétriques retrouvées peuvent provenir des différences d'épaisseur ou de la taille de la surface corticale. En outre, d'autres techniques d'analyse morphométrique peuvent dorénavant nous donner des informations plus précises quant à la morphologie cérébrale. Par exemple, l'intégrité de la matière blanche peut être étudiée grâce à l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI). De son côté, le volume de matière grise peut être décomposé en une analyse de surface corticale ou encore d'épaisseur corticale fournissant alors des informations qui sont indiscernables lorsque l'on utilise la VBM.

III.1.2 Épaisseur corticale

a) Technique

L'épaisseur corticale, souvent évaluée à l'aide du logiciel d'analyse d'images FreeSurfer (Fischl and Dale, 2000), nécessite aussi quelques étapes de prétraitement à partir d'une image anatomique T1 avant de pouvoir être mesurée. Sans détailler l'ensemble des étapes de prétraitement, les plus importantes sont la normalisation de l'intensité de signal des voxels, suivie de la segmentation des différents tissus cérébraux, le recalage sur un atlas anatomique de référence et pour finir l'extraction des surfaces. L'ensemble de ce processus permet alors d'obtenir à chaque endroit du cerveau la surface de matière blanche représentée en jaune sur la **Figure 2** ainsi que la surface de matière grise représentée en rouge. L'épaisseur corticale qui est quant à elle représentée par les flèches vertes correspond alors à chaque point du cerveau à la distance la plus courte entre la surface de matière blanche et la surface de matière grise.

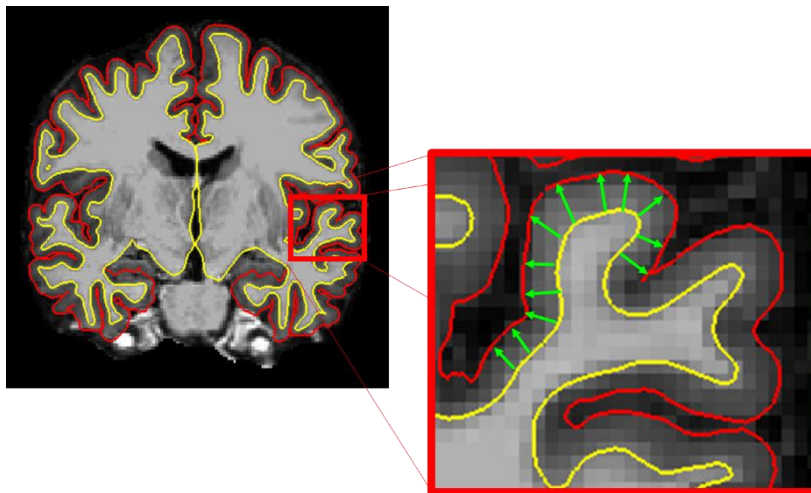


Figure 2 L'épaisseur corticale est représentée par les flèches vertes. Cette mesure correspond à la distance entre la surface de matière blanche (représentée ici en jaune) et la surface du cortex (délimitée ici

b) Avantages et inconvénients de l'épaisseur corticale

L'avantage de cette technique est qu'elle permet d'obtenir une information plus fine que celle fournie par la VBM avec le volume. En effet, le volume d'une région cérébrale correspond à son épaisseur corticale multipliée par sa surface. Cela se traduit donc par le fait qu'une modification du volume peut être soit due à une variation de surface d'une région cérébrale soit à une variation de son épaisseur. Ces deux facteurs peuvent maintenant être évalués de manière indépendante, ce qui n'est pas le cas avec l'analyse VBM. Un des principaux inconvénients de cette technique d'analyse avec FreeSurfer est le temps de prétraitement très long. Même si de nouvelles versions du logiciel permettent de réduire ce temps, les prétraitements pour un seul sujet peuvent prendre actuellement entre 6 et 8 heures.

Plus de 1000 études utilisant l'une ou l'autre de ces deux techniques ont été publiées mettant en avant des particularités cérébrales dans la schizophrénie. Un total de 667 études sur l'épaisseur corticale (avec les mots clés suivants : « [Cortical thickness] AND [schizophrenia] ») et 287 études en VBM (avec les mots clés suivants : « (VBM) AND (schizophrenia) ») sont identifiés sur PUBMED. Cependant, un nombre relativement restreint d'études se sont focalisées uniquement sur les hallucinations auditives dans cette pathologie. Une méta-analyse datant de 2022 portant spécifiquement sur l'étiologie des hallucinations auditives verbales dans la schizophrénie recense approximativement une quinzaine d'études (Shao et al., 2021). La suite de cette partie se propose de mettre en avant quelques-unes de ces études.

III.1.3 Le gyrus de Heschl

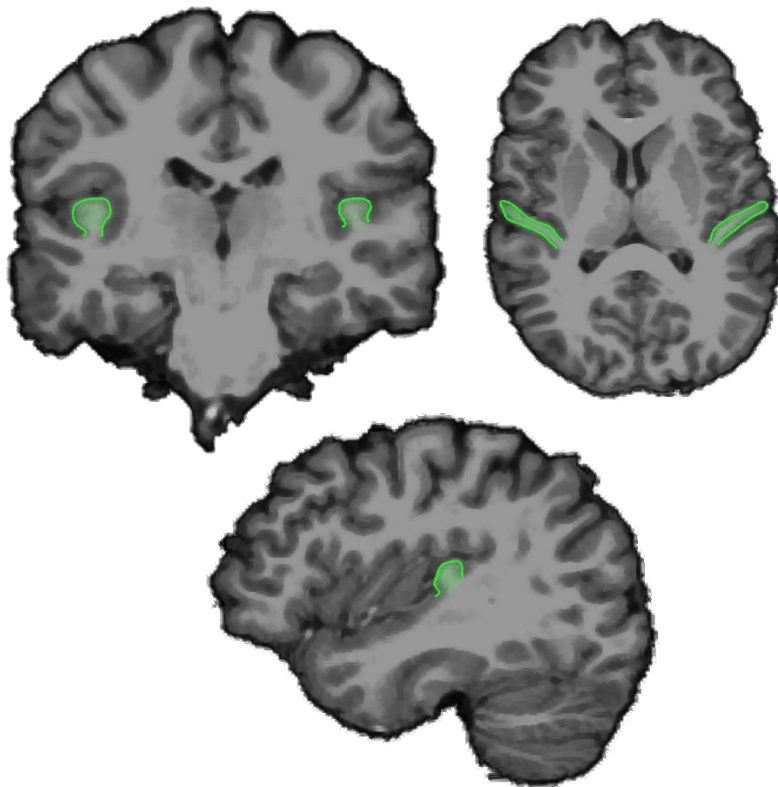


Figure 3 Représentation
du gyrus de Heschl

a) Fonction

Le gyrus de Heschl (ou le gyrus temporal transverse) (**Figure 3**) joue un rôle particulièrement important dans le processus d'audition car il abrite le cortex auditif primaire (Abdul-Kareem and Sluming, 2008). Ce cortex sensoriel est constitué de neurones spécialisés dans le traitement acoustique et permet la transformation des caractéristiques acoustiques simples en processus plus complexe (Khalighinejad et al., 2021). Il s'agit là du tout premier niveau de traitement de l'information auditive. Il paraît donc naturel, au vu de son rôle, que les chercheurs aient particulièrement étudié ce gyrus dans les travaux sur les hallucinations de type auditives. De plus, des études en IRM fonctionnelle ont permis de prouver son implication lors de l'émergence des hallucinations auditives (Dierks et al., 1999).

b) VBM

Les études en *Voxel Based Morphometry* ont montré une augmentation du volume du gyrus de Heschl dans l'hémisphère droit chez des patients SZ_AVH+ (Hubl et al., 2010). Selon les auteurs, cette particularité serait la conséquence d'un mécanisme de compensation du

dysfonctionnement du gyrus de Heschl gauche lors des hallucinations. D'autres études ont eu pour but d'évaluer la corrélation entre le volume de cette structure et la sévérité des hallucinations auditives avec des résultats assez divergents. C'est ainsi qu'une corrélation négative entre la sévérité des hallucinations et le volume total du gyrus de Heschl gauche a été mise en évidence (Gaser et al., 2004) alors qu'une seconde étude suggère une corrélation cette fois-ci positive entre la sévérité des hallucinations et le volume du gyrus de Heschl bilatérale (Nenadic et al., 2010). Cependant, Modinos et al., démontrent dans une méta analyse portant sur un nombre de sujets importants, que la sévérité des hallucinations auditives chez les patients SZ_AVH+ est associée à une réduction du volume de matière grise dans le gyrus de Heschl principalement à gauche, mais aussi dans une moindre mesure dans l'hémisphère droit (Modinos et al., 2013).

c) Épaisseur corticale

Le gyrus de Heschl présente fréquemment des altérations chez les patients éprouvant des hallucinations auditives. Il a été rapporté dans la littérature que des patients ayant des hallucinations auditives présentent une diminution de l'épaisseur corticale du gyrus de Heschl gauche par rapport à des patients n'ayant jamais éprouvé d'hallucinations auditives au cours de leur maladie (Van Swam et al., 2012). De manière similaire, cette diminution d'épaisseur corticale a été retrouvée dans un groupe de patients quelque peu différent incluant cette fois-ci des patients ayant ou ayant eu des hallucinations auditives au cours de leur vie par rapport à des patients SZ_AVH- (Mørch-Johnsen et al., 2017). De plus, ces mêmes auteurs ont démontré que l'épaisseur corticale du gyrus de Heschl gauche dans ce groupe de patients hallucinés était plus faible que celle du groupe de témoins volontaires sains. Une autre étude met en évidence une modification de l'épaisseur corticale du gyrus de Heschl chez les sujets SZ_AVH+ par rapport aux patients SZ_AVH- et aux Témoins Volontaires Sains (TVS), mais cette fois-ci dans l'hémisphère droit uniquement (Chen et al., 2015). Allant même jusqu'à mettre en évidence une corrélation négative entre la sévérité des hallucinations et l'épaisseur corticale de cette région chez les sujets SZ_AVH+ (Chen et al., 2015). Les résultats semblent contradictoires, cependant il est précisé dans l'étude de Mørch-Johnsen qu'une diminution de l'épaisseur corticale dans l'hémisphère droit est aussi retrouvée chez leurs patients sans que cela soit suffisant pour survivre aux tests statistiques (Mørch-Johnsen et al., 2017). Bien que lesdites études n'aient pas réussi à mettre en avant une atteinte bilatérale de l'épaisseur

corticale du gyrus de Heschl, cela semble être le cas. Les caractéristiques des populations, telles que la préférence manuelle, pourraient influencer ces résultats.

III.1.4 Le gyrus temporal supérieur

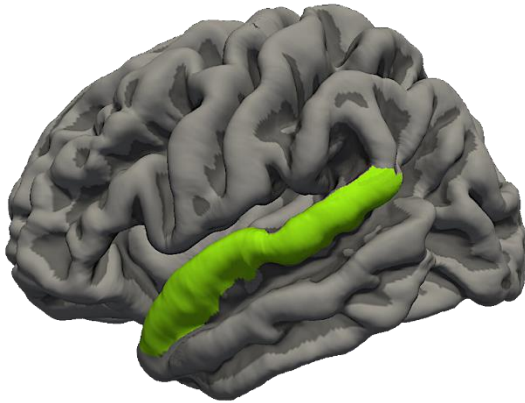


Figure 4 Représentation du gyrus temporal supérieur

a) Fonction

Le gyrus temporal supérieur (**Figure 4**) est délimité dorsalement par le sillon latéral, anciennement appelé scissure de Sylvius, ainsi que par le sillon temporal supérieur au niveau ventral. Ce gyrus abrite le cortex associatif auditif, jouant donc un rôle crucial dans la catégorisation phonémique et par conséquent dans le traitement des sons et du langage (Zevin, 2009). Cela en fait donc une zone d'étude importante en vue d'identifier de potentielles particularités morphologiques chez les patients SZ_AVH+.

b) VBM

Plusieurs études ont rapporté des altérations volumiques chez les patients schizophrènes touchant pratiquement l'ensemble des régions cérébrales (voir (Honea et al., 2005) pour une méta-analyse). Faire le lien entre ces principales anomalies et la symptomatologie du patient était, et reste, un enjeu majeur dans la compréhension de la physiopathologie. C'est dans cette optique qu'une corrélation négative a été rapportée entre la sévérité des hallucinations auditives et le volume total du gyrus temporal supérieur gauche chez des patients SZ_AVH+ (Barta et al., 1990; Levitan et al., 1999; Onitsuka et al., 2004). Plus le volume du gyrus temporal supérieur gauche présentait une réduction de volume importante, plus la sévérité des hallucinations était importante. Dans ces études, les corrélations sont retrouvées uniquement dans l'hémisphère gauche, en revanche d'autres études mettent en avant le même type de résultats, mais cette fois-ci dans l'hémisphère droit

ou de manière bilatérale (García-Martí et al., 2008; O'Daly et al., 2007; Palaniyappan et al., 2012). Ce manque d'unanimité dans les résultats des différentes études pourrait en partie s'expliquer par le fait que certaines de ces études ont été réalisées sur un nombre de sujets relativement faible (<20 sujets). Cependant, il semble donc là encore, comme pour le gyrus de Heschl, que le gyrus temporal supérieur présente des atteintes morphologiques chez les patients SZ_AVH+ de manière bilatérale.

c) Épaisseur corticale

Différentes études examinant l'épaisseur corticale chez les patients atteints de schizophrénie ayant des hallucinations auditives mettent en exergue des résultats similaires à ceux observés en VBM. Tout d'abord, dans une étude portant sur 145 patients SZ_AVH+ ainsi que 49 patients SZ_AVH- et 279 TVS, les deux groupes de patients présentent une épaisseur corticale plus faible que les TVS dans les gyrus temporaux supérieurs (Mørch-Johnsen et al., 2017). Malgré le fait qu'il existe une différence d'épaisseur corticale entre les SZ_AVH+ et les TVS, l'absence d'une différence significative entre les deux groupes de patients SZ ne permet pas de conclure que cette anomalie est reliée directement aux AVHs. Cependant, d'autres études ont réussi à mettre en évidence une réduction de l'épaisseur corticale des gyri temporaux supérieurs chez les patients SZ_AVH+, par rapport à des patients SZ_AVH- (Van Swam et al., 2012) ou des témoins volontaires sains (Oertel-Knöchel et al., 2013).

Toutes ces études rapportant des anomalies cérébrales du gyrus de Heschl et du gyrus temporal supérieur montrent à quel point ces deux régions semblent inexorablement impliquées dans le processus neuropathologique menant aux hallucinations auditives verbales dans la schizophrénie. Le cortex primaire auditif situé dans le gyrus de Heschl, mais aussi le cortex auditif secondaire qui l'entoure et qui est présent dans le gyrus temporal supérieur, peuvent alors présenter une physiologie altérée due à ces modifications morphologiques de ces régions.

III.1.5 Le gyrus temporal moyen

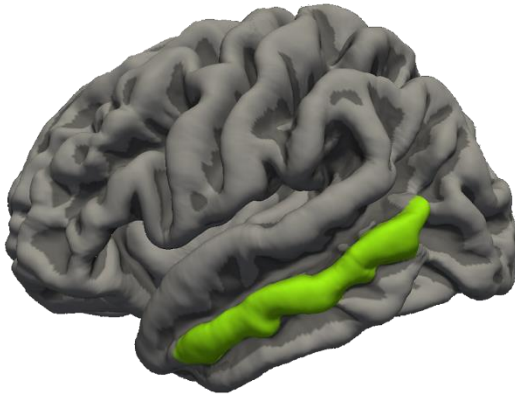


Figure 5 Représentation du gyrus temporal moyen

a) Fonction

Le gyrus temporal moyen (**Figure 5**) est délimité par le sillon temporal supérieur et le sillon temporal inférieur. Le gyrus temporal moyen joue un rôle dans un nombre important de fonctions parmi lesquelles on retrouve le traitement du langage (Giraud et al., 2004). De plus, ce gyrus peut être subdivisé en plusieurs sous-régions distinctes impliquées chacune dans différents réseaux fonctionnels, essentiellement dédiés au traitement du langage (Xu et al., 2015). Cela montre donc que le traitement du langage est fonctionnellement distribué dans ce gyrus, et explique l'intérêt des études portant sur les hallucinations auditives verbales pour cette région.

b) VBM

Dans une étude où le but était de mener des investigations structurelles in vivo dans le gyrus temporal moyen et inférieur, Onitsuka et al. ont mis en évidence que le volume du gyrus temporal moyen était significativement plus faible chez les patients atteints de schizophrénie (Onitsuka et al., 2004) par rapport à des témoins volontaires sains. Cependant, cette étude n'a pas été conduite uniquement chez des patients SZ_AVH+. Seuls 56 % de la population étudiée présentait des hallucinations de type auditives. Une corrélation négative entre la sévérité des hallucinations, évaluée par l'item 7 « global rating of hallucinations » de la « Scale for the assessment of positive symptoms » (SAPS) (Andreasen et al., 1995), et le volume total du gyrus temporal moyen gauche chez les patients SZ_AVH+ a été retrouvée (Onitsuka et al., 2004).

c) Épaisseur corticale

Cui et al. montrent qu'une partie centrale du gyrus temporal moyen est moins épais chez les patients atteints de schizophrénie ayant des hallucinations auditives verbales par rapport aux sujets sains, mais aussi par rapport aux patients SZ_AVH- (Cui et al., 2018). Ce résultat a été retrouvé dans 4 sous-groupes émanant de 4 centres différents. Une corrélation négative est observée entre l'épaisseur corticale et la sévérité des hallucinations (évaluée avec l'item P3 de la PANSS) chez l'ensemble des patients schizophrènes. Cette équipe n'est pas la seule à retrouver des particularités corticales dans ce gyrus. En parallèle de cette étude qui observe une atteinte de l'hémisphère gauche uniquement, Oertel-Knöchel et al., a démontré qu'il existait un amincissement du gyrus temporal moyen droit chez les patients SZ_AVH+, mais aussi chez leurs parents au premier degré par rapport aux TVS (Oertel-Knöchel et al., 2013). Un continuum d'atteinte corticale apparaît dans cette étude, les patients SZ_AVH+ présentent l'amincissement le plus important, suivi par leurs parents au premier degré qui présentent eux aussi une épaisseur corticale significativement plus faible que les TVS. Van Lutterveld et son équipe ont quant à eux montré une diminution de l'épaisseur corticale dans le gyrus temporal moyen bilatéral chez les patients SZ_AVH+ par rapport à des TVS, mais aussi des sujets sains ayant des hallucinations (van Lutterveld et al., 2014). L'atteinte corticale pourrait donc exister de manière bilatérale chez les patients SZ_AVH+.

III.1.6 Le gyrus temporal inférieur

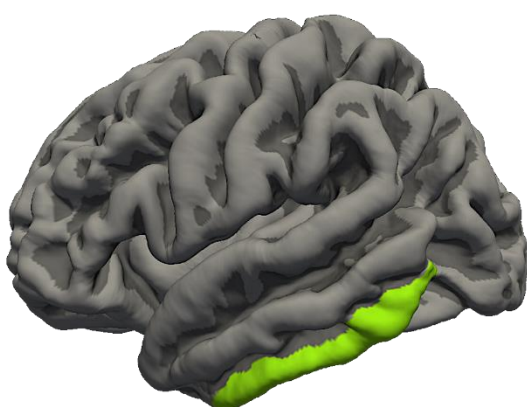


Figure 6 Représentation du gyrus temporal inférieur

a) Fonction

Le gyrus temporal inférieur (**Figure 6**) est placé en dessous du sillon temporal inférieur. La fonction principale reconnue de ce lobe concerne le traitement des stimuli visuels. Des régions corticales distinctes existent au sein de ce gyrus, et répondent à un niveau fonctionnel

chacune de manière préférentielle soit aux visages, aux bâtiments ou aux lettres (Ishai et al., 1999). Cela met en évidence l'implication de ce gyrus dans la reconnaissance de motifs visuels en utilisant des informations spécifiques à différentes catégories de stimuli (Herath et al., 2001).

b) VBM

O'Daly et al., mettent en évidence un déficit de volume de matière grise dans le gyrus temporal inférieur gauche chez les patients schizophrène ayant des hallucinations auditives par rapport à des témoins volontaire sains, ce qui met en évidence une potentielle implication de ce gyrus dans le processus hallucinatoire (O'Daly et al., 2007).

c) Épaisseur corticale

Des résultats indiquent que les SZ_AVH+ présentent des réductions significatives bilatérales de l'épaisseur corticale du gyrus temporal inférieur par rapport aux sujets sains (van Lutterveld et al., 2014). Oertel-Knöchel a démontré chez des patients SZ_AVH+, leurs parents au premier degré et des TVS, qu'un amincissement progressif de l'épaisseur corticale du gyrus temporal inférieur gauche était présent. Comme pour le gyrus temporal moyen, les patients SZ_AVH+ présentent l'amincissement le plus important, leurs patients au premier degré se situent quant à eux entre les patients SZ_AVH+ et les TVS (Oertel-Knöchel et al., 2013). Ces résultats montrent des particularités anatomiques pour ce gyrus, mais peu d'études font ressortir une réelle implication du gyrus temporal inférieur dans les AVHs. Si le type d'hallucination n'est pas contrôlé lors de ces études, des patients présentant plusieurs modalités d'hallucinations, par exemple auditives et visuelles, pourraient induire un biais potentiel quant aux régions qui sous-tendent les AVHs.

III.1.7 Le gyrus frontal inférieur

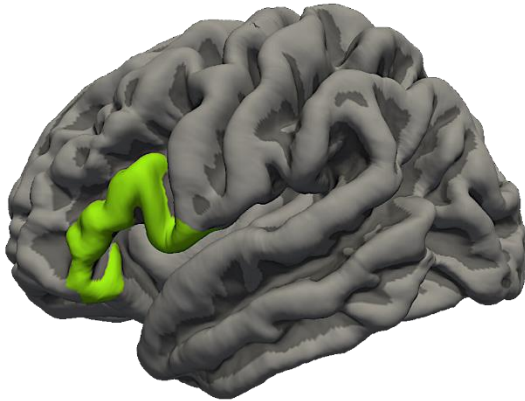


Figure 7 Représentation du gyrus frontal inférieur

a) Fonction

Le gyrus frontal inférieur (**Figure 7**) correspond au gyrus le plus ventral du lobe frontal. Il se sépare en 3 sous-régions appelées pars opercularis, pars triangularis ainsi que pars orbitalis, formant dans l'hémisphère gauche une région communément appelée aire de Broca. Ces sous-régions possèdent des caractéristiques fonctionnelles qui leur sont propres, mais qui sont spécifiquement reliées à des fonctions langagières. Il existe de plus au sein de cette aire une subdivision fonctionnelle donnant à la partie dorsale du cortex frontal inférieur gauche un rôle phonologique tandis que la partie ventrale est plutôt impliquée dans le traitement sémantique du langage (Costafreda et al., 2006; Katzev et al., 2013). Cette aire de Broca, spécialisée dans la production du langage, vient donc compléter le réseau du langage incluant le gyrus de Heschl ainsi que le gyrus temporal supérieur et moyen.

b) VBM

Des anomalies de volume cérébral dans le gyrus frontal inférieur ont pu être mises en évidence dans plusieurs études. Une relation spécifique entre la réduction du volume du gyrus frontal inférieur gauche et la sévérité des hallucinations a été mise en évidence (García-Martí et al., 2008; Gaser et al., 2004; Palaniyappan et al., 2012). Cependant, la littérature n'est pas consensuelle à ce propos car d'autres études montrent une augmentation du volume de matière grise chez les patients SZ_AVH+ par rapport à des sujets SZ_AVH- (Shin et al., 2005). En réalisant une analyse par régions d'intérêts (ROI) incluant les gyrus temporaux supérieurs et moyens, les gyrus frontaux inférieurs, les hippocampes et les insulas, Modinos et al. renforcent ce résultat en parvenant à établir une corrélation positive entre la sévérité des hallucinations et le volume de matière grise dans le gyrus frontal inférieur gauche (Modinos

et al., 2009). La seule région cérébrale pour laquelle une corrélation entre le volume et la sévérité des hallucinations est retrouvée est ce gyrus frontal inférieur gauche. Gaser et al. ont quant à eux mis en évidence une corrélation négative entre la sévérité des AVHs avec le volume du gyrus frontal inférieur, mais cette fois-ci dans l'hémisphère droit (Gaser et al., 2004).

c) Épaisseur corticale

Bien que le gyrus frontal inférieur fasse régulièrement partie des régions où l'on retrouve une diminution de l'épaisseur corticale dans les études sur la schizophrénie (van Erp et al., 2018), relativement peu d'études ont réussi à mettre en évidence des altérations du gyrus frontal inférieur en lien avec les hallucinations auditives. Une diminution de l'épaisseur corticale dans le gyrus frontal inférieur droit est mise en évidence chez une population de patients SZ_AVH+ par rapport à des TVS (Oertel-Knöchel et al., 2013). Ren et al. sont parvenus à montrer que, comparé aux groupes SZ_AVH- et TVS, le groupe SZ_AVH+ présente une épaisseur corticale significativement réduite dans la région orbitofrontale latérale bilatérale, tandis qu'aucune différence significative n'a été trouvée entre le groupe SZ_AVH- et le groupe TVS (Ren et al., 2022). Cela tend à prouver que cette altération est spécifique des hallucinations auditives. De plus, cette épaisseur corticale du cortex orbitofrontal latéral gauche et droit était négativement corrélée avec la sévérité des hallucinations auditives évaluées à la fois par l'échelle AHRS et la PANSS P3.

III.1.8 Synthèses

a) Synthèse des études volumétriques

Auteurs	Participants	Évaluation des Hallucinations	Méthodes	Principaux résultats
Barta (1990)	15 SZ_AVH+ (a) 15 TVS	SAPS	ROI : volume	SZ_AVH+ < TVS : Gyrus temporal supérieur (G/D) Corrélation négative : Sévérité des AVH ~ Volume du Gyrus temporal supérieur (G)
Levitan (1999)	11 SZ_AVH+ (a) 19 SZ_AVH+ (p)	SAPS	ROI : volume	Corrélation négative : Sévérité des AVH ~ Volume du Gyrus temporal supérieur (G)
Gaser (2004)	29 SZ_AVH+ (nc) 56_AVH- (nc)	SAPS	VBM : volume	Corrélation négative : Sévérité des AVH ~ Volume du Gyrus de Heschl (G) Sévérité des AVH ~ Volume du Gyrus Frontal Inférieur (D)
Onitsuka (2004)	23 SZ dont 13 SZ_AVH+ (a) 28 TVS	SAPS	ROI : volume	SZ < TVS : VMG Gyrus Temporal Moyen (G) Corrélation négative : VMG (chez les 13 SZ_AVH+) Sévérité des AVH ~ VMG du Gyrus Temporal Supérieur (G) Sévérité des AVH ~ VMG du Gyrus Temporal Moyen (G)
Shin (2005)	17 SZ_AVH+ (nc) 8 SZ_AVH- (nc)	NC	VBM : volume	SZ_AVH+ > TVS : VMG du Lobe Frontal
O'Daly (2007)	28 SZ_AVH+ (a/p) 32 TVS	BPRS	VBM : volume	SZ_AVH+ < TVS : VMG Gyrus Temporal Supérieur (D) Gyrus Temporal Inférieur (G)
Garcia-Marti (2008)	18 SZ_AVH+ (a) 19 TVS	PSYRATS & BPRS	VBM : volume	Corrélation négative : Sévérité des AVH ~ VMG dans le Gyrus Frontal Inférieur (G) Sévérité des AVH ~ VMG dans le Gyrus Temporal Supérieur (D)

Modinos (2009)	36 SZ_AVH+ (a)	AHRS	ROI : volume	Corrélation positive : Sévérité des AVH ~ VMG dans le Gyrus Frontal Inférieur (G)
Hubl (2010)	13 SZ_AVH+ (a) 13 SZ_AVH- (j) 13 TVS	PANSS & CGI	ROI : volume	SZ_AVH+ > SZ_AVH- & TVS : Gyrus de Heschl (D)
Nenadic (2010)	99 SZ_AVH+ & AVH- (nc)	SAPS	ROI : volume	Corrélation positive : Sévérité des AVH ~ Volume du Gyrus de Heschl (G/D)
Palaniyappan (2012)	Méta-analyse 350 SZ (nc)	PSYRATS, AHRS, SAPS, BPRS	VBM : volume	Corrélation négative : Sévérité des AVH ~ VMG du Gyrus Frontal Inférieur (G) Sévérité des AVH ~ VMG du Gyrus Temporal Supérieur (G/D)
Modinos (2013)	Méta-analyse : 307 SZ_AVH+ (nc) 131 SZ_AVH- (nc)	PANSS, SAPS, AHRS, PSYRATS, BPRS, PSRS	VBM : volume	Corrélation négative: Sévérité des AVH ~ VMG du Gyrus de Heschl (G/D) Sévérité des AVH ~ VMG dans le Gyrus Temporal Supérieur (G/D)

SZ : Schizophrénie

AVH : Hallucination Auditive Verbale;

AVH+ : Patients présentant des hallucinations auditives verbales; (a) : actuelles; (p) : passées; (nc) : non communiqué

AVH- : Patients n'ayant pas d'hallucination auditive verbale; (j) : jamais; (nc) : non communiqué

TVS : Témoins Volontaire Sains

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale; PSYRATS : Psychotic Symptom Rating Scale; AHRS : Auditory Verbal Hallucination Rating Scale; PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

SAPS : Scale for the Assessment of positive Symptoms; PSRS : Positive Symptoms Rating Scale

VMG : Volume de Matière Grise

G/D : Gauche / Droite

ROI : Région d'Intérêt; VBM : Voxel Based Morphometry

b) Synthèse des études d'épaisseur corticales

Auteurs	Participants	Évaluation des Hallucinations	Méthodes	Principaux résultats
Van Swam 2012	10 SZ_AVH+ (a) 10 SZ_AVH- (j) 10 TVS	PANSS	Épaisseur Corticale BrainVoyager Cerveau Entier	SZ_AVH+ < SZ_AVH- : Gyrus de Heschl (G) Gyrus Temporal supérieur (G/D)
Oertel Knöchel 2013	31 SZ_AVH+ (a/p) 29 FDR 37 TVS	PANSS	Épaisseur Corticale Freesurfer Cerveau Entier	SZ_AVH+ < FDR < TVS : Gyrus Frontal Inférieur (D) Gyrus Temporal Moyen (D) Gyrus Temporal Inférieur (G) SZ_AVH+ < TVS : Gyrus Temporal Supérieur (G/D)
Van Lutterveld 2014	50 SZ_AVH+ (nc) 50 TVS_AVH+ (nc) 50 TVS	PANSS	Épaisseur Corticale Freesurfer ROI (34 régions/hem)	SZ_AVH+ < TVS_AVH+ & TVS : Gyrus Temporal Moyen (G/D) Gyrus Temporal Inférieur (G/D)
Chen 2015	18 SZ_AVH+ (a) 31 SZ_AVH- (j) 50 TVS	SAPS	Épaisseur Corticale Freesurfer ROI (34 régions/hem)	SZ_AVH+ < SZ_AVH- & TVS : Gyrus de Heschl (D) Corrélation négative : SZ_AVH+ Sévérité des AVH ~ Épaisseur corticale dans le Gyrus de Heschl (D)
Morch-Johnsen 2017	145 SZ_AVH+ (a/p) 49 SZ_AVH- (j) 279 TVS	Item B16 de SCID-I; PANSS	Épaisseur Corticale Freesurfer ROI (3 régions/hem)	SZ_AVH+ < SZ_AVH- & TVS : Gyrus de Heschl (G) SZ_AVH+ & SZ_AVH- < TVS : Gyrus temporal supérieur (G/D)
Cui 2018	115 SZ_AVH+ (a) 93 SZ_AVH- (j) 261 TVS	PANSS, AHRs	Épaisseur Corticale Freesurfer Cerveau Entier	SZ_AVH+ < SZ_AVH- & TVS : Gyrus temporal moyen (G)

Ren 2022	79 SZ_AVH+ (a) 60 SZ_AVH- (j) 83 TVS	PANSS, AHRS	Epaisseur Corticale Freesurfer ROI (34 régions/hem)	SZ_AVH+ < SZ_AVH- & TVS : Gyrus Frontal Inférieur (G/D)
----------	--	-------------	---	--

SZ : Schizophrénie

AVH : Hallucination Auditive Verbale;

AVH+ : Patients présentant des hallucinations auditives verbales; (a) : actuelles; (p) : passées; (nc) : non communiqué

AVH- : Patients n'ayant pas d'hallucination auditive verbale; (j) : jamais; (nc) : non communiqué

TVS : Témoins Volontaire Sains

FDR : First Degree Relative / Parents au premier degré

AHRS : Auditory Verbal Hallucination Rating Scale; SCID-I : Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders

SAPS : Scale for the Assessment of positive Symptoms; PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

ROI : Régions d'intérêts

G/D : Gauche / Droite

Adapté en partie de Köse et al., 2018

III.2 La morphométrie sulcale

L'implication du lobe temporal et du gyrus frontal inférieur dans la survenue des hallucinations auditives chez les patients atteints de schizophrénie est dorénavant bien établie. Cependant, l'implication des sillons cérébraux qui se trouvent entre chacun de ces gyri est beaucoup moins étudiée. Bien qu'ils soient visibles lorsque l'on visualise la surface externe du cerveau, la majorité de ces sillons restent invisibles, car ils sont situés plus en profondeur. Quelques études se sont intéressées au rôle que pouvait avoir la morphologie de certains sillons dans les AVHs. Après avoir décrit brièvement les étapes de la mise en place des sillons et les différentes méthodes permettant de mesurer leurs caractéristiques, les différents résultats de ces études seront présentés.

III.2.1 La gyrification cérébrale

Comme son nom l'indique, la gyrification cérébrale correspond au processus qui permet l'établissement des différents gyri et sillons du cerveau. Ce processus a lieu très tôt au cours du développement de l'individu puisqu'il débute in utero aux alentours de la dixième semaine de gestation (Chi et al., 1977). Auparavant, chaque individu possède un cerveau lissencéphale, ce qui signifie simplement que la surface du cerveau est plutôt lisse (White et al., 2010). La dixième semaine de gestation est donc réellement le point de départ du processus de gyrification. Le cerveau lisse va commencer à se plisser en augmentant sa surface pour ressembler davantage à la morphologie d'un cerveau adulte et les sillons vont commencer à se mettre en place. L'ensemble de ce processus est bien orchestré et chaque sillon émerge à un temps précis (Chi et al., 1977). Si l'on prend l'exemple du sillon temporal supérieur, qui est un des sillons parmi les plus longs du cerveau, il commence à émerger vers la 23^e semaine de gestation. Chez des enfants nés à terme, on peut reconnaître dans leurs hémisphères cérébraux la quasi-totalité des gyri et sillons observés à l'âge adulte. Lors de la formation de ces sillons, les parties les plus profondes, appelées « Puits sulcaux », sont les premières à se développer embryologiquement et sont aussi celles qui changent le moins lorsque le cortex se développe (Lohmann et al., 2008). Le fond des sillons présente une topographie qui est loin d'être parfaitement plane et de nombreuses variations de profondeur sulcale existent, impliquant par conséquent qu'il est alors possible que certains sillons possèdent plusieurs

puits sulcaux (Auzias et al., 2015; Im et al., 2010; Meng et al., 2014). L'avantage majeur de ces repères anatomiques est qu'ils présentent une relative stabilité dans leur position une fois établie. Une étude en IRM anatomique a démontré dans une population d'enfants de 0 à 2 ans, l'existence de ces puits sulcaux ainsi que la cohérence de leur distribution spatiale dès la naissance entre les individus, et leur relative stabilité au cours des deux premières années de vie (Meng et al., 2014). Le second avantage de l'étude de ces puits sulcaux est qu'ils peuvent être des marqueurs indirects de la connectivité atomique. En effet, les bassins sulcaux sont présents de part et d'autre de ce que l'on appelle des plis de passage. Ces plis de passage correspondent au renflement créé par des axones formant des faisceaux de fibres reliant les deux gyri qui bordent un sillon. Les puits sulcaux sont donc des repères anatomiques stables et mis en place de manière très précoce au cours du développement cérébral. Leur étude permet donc d'avoir chez l'adulte présentant une pathologie, comme la schizophrénie par exemple, une fenêtre d'exploration sur les processus développementaux qui ont lieu in utero.

III.2.2 Les théories sur le processus de gyrification

Bien que de nombreuses études aient caractérisé l'émergence et la morphologie des sillons cérébraux, il n'en reste pas moins que l'origine de ce processus reste à l'heure actuelle inconnue.

La première théorie visant à expliquer le repliement cortical est la contrainte externe imposée par la boîte crânienne. Cette théorie repose sur l'apparition d'une contrainte mécanique exercée sur le cerveau en expansion (Clark, 1945). Le cerveau viendrait à se replier sur lui-même car l'espace qu'offre la boîte crânienne n'est pas suffisamment grand pour que le cerveau puisse croître de manière importante et ainsi se développer. En se repliant de la sorte, le cerveau augmente sa surface tout en conservant le même volume. Cette théorie a cependant été rapidement abandonnée à la suite des travaux de Donald Barron (Barron, 1950). Il conclut même dès 1950 que les principales forces responsables du pliage du cortex résident dans le cortex lui-même.

Une autre théorie propose d'expliquer la gyrification grâce à un modèle d'expansion corticale différentielle liée à la cytoarchitecture (Ronan and Fletcher, 2015). L'idée de l'expansion tangentielle différentielle propose que l'expansion du cortex qui s'exerce de

manière latérale provoque une augmentation de la pression tangentielle entraînant alors un repliement cortical (**Figure 8**).

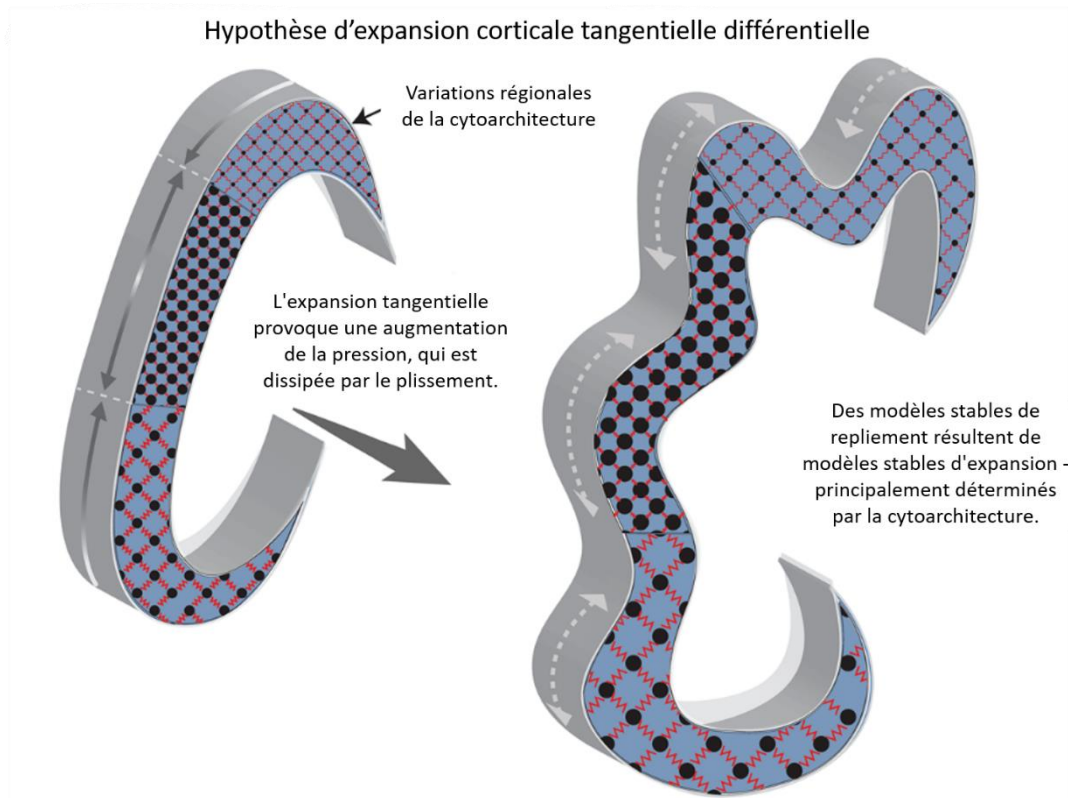


Figure 8 Représentation de l'hypothèse d'expansion corticale tangentielle différentielle émise par Ronan et al. visant à expliquer le processus de gyrification. Figure extraite et traduite de l'article « From genes to folds: a review of cortical gyrification theory » *Brain Structure & Function* (Ronan & Fletcher, 2015)

Il existe aussi une autre hypothèse basée cette fois-ci sur les forces de tension exercée par les axones (Van Essen, 1997). L'hypothèse de la tension axonale propose que les axones qui relient deux régions cérébrales créent une tension et tirent l'une vers l'autre, ces deux régions du cortex ce qui provoquerait la naissance d'un gyrus et par conséquent d'un sillon (**Figure 9**). De plus dans un souci d'efficacité de la transmission des messages nerveux si deux régions sont plus proches et reliées par un faisceau d'axones plus courts, alors la transmission du message nerveux peut se faire de manière plus rapide.

Hypothèse de la tension axonale

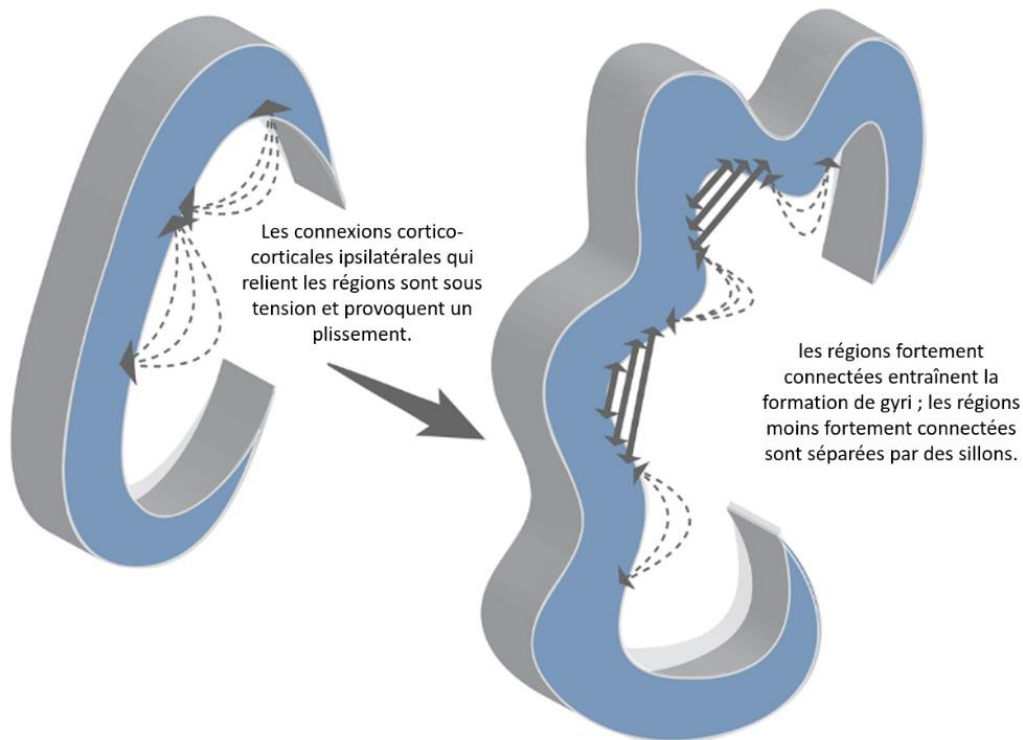


Figure 9 : Représentation de l'hypothèse de tension axonale émise par Van Essen visant à expliquer la gyrification. Figure extraite et traduite de l'article « From genes to folds: a review of cortical gyrification theory » **Brain Structure & Function** (Ronan & Fletcher, 2015)

Néanmoins, plusieurs études ne sont pas en accord avec ce modèle (Ronan et al., 2014; Sun and Hevner, 2014). En 2020 et suite aux controverses portant sur son modèle, Van Essen y ajoute le versant « differential expansion sandwich plus ». Ce versant expose notamment que de manière précoce, l'expansion corticale tangentielle est favorisée par la tension radiale du cortex, complétée par la pression du liquide céphalo-rachidien (LCR) aux âges précoces (Van Essen, 2020).

Ces hypothèses ayant toutes des points pouvant être critiqués, il est difficile de dire laquelle est à l'œuvre si tant est qu'il n'y en ait qu'une seule et unique. Le concours de plusieurs processus pourrait être à l'œuvre, ce qui ne saurait être de trop pour organiser cette mise en place gyrale et sulcale orchestrée de manière très précise.

III.2.3 Les différentes méthodes d'évaluation des sillons

a) L'index de Gyrification et l'index local de Gyrification

Divers outils ont été développés afin d'obtenir des informations quantitatives à propos de la gyrification de manière globale ou directement à propos d'un sillon. Le plus connu et certainement le plus utilisé est l'index de gyrification local (IGL) qui dérive de l'index de gyrification. L'index de gyrification est une technique qui permet de décrire le degré de repliement cortical. Elle était déjà utilisée avant l'apparition des techniques d'imagerie par résonance magnétique sur des coupes de cerveau post mortem. L'index de gyrification (IG) correspond alors aux rapports entre les longueurs de la surface corticale totale (en suivant l'ensemble des replis corticaux) et de la surface corticale exposée superficiellement (contour superficiel du cortex) (**Figure 10**). Ce paramètre de mesure a été conservé suite à l'apparition des techniques modernes d'imagerie cérébrale. Cependant, elle a connu quelques améliorations méthodologiques. Dorénavant, cette méthode utilise la surface du cortex et une surface extérieure lissée enveloppant étroitement la surface corticale. Ensuite, plusieurs estimations successives de la proportion de cortex enfouis dans des sillons sont mesurées à l'intérieur d'une sphère qui se déplace de proche en proche et dont les déplacements couvrent l'ensemble du cortex. Ensuite, un ratio est calculé à chaque voxel du cerveau permettant ainsi de mettre en évidence de potentielles différences de gyrification entre deux groupes de sujets.

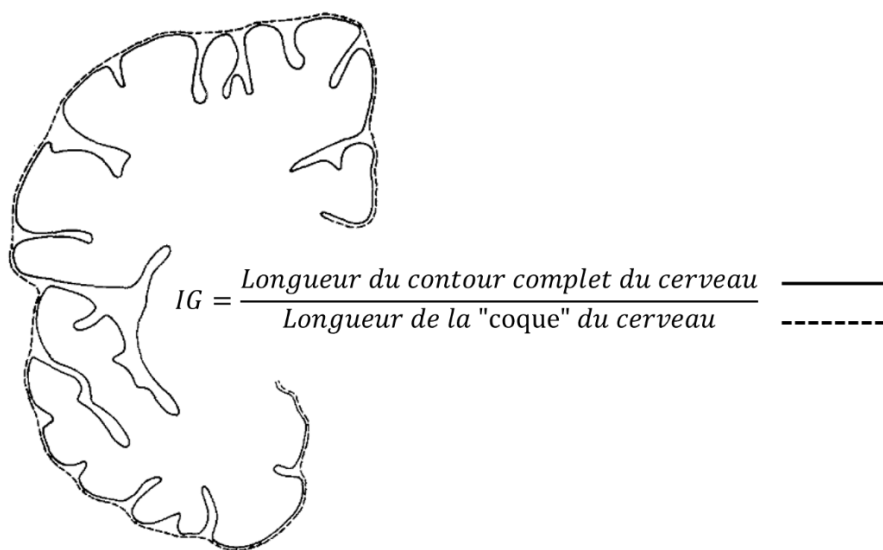


Figure 10 Méthode de calcul de l'index de gyrification. Figure extraite de l'article « The human pattern of gyrification in the cerebral cortex » **Anatomy and Embryology** Zilles et al., 1988.

b) La technique « Structural Graph Based Morphometry » (SGBM)

La technique « Structural graph-based morphometry » (SGBM) a été développée récemment dans le but de mettre en évidence des modifications de pattern sulcaux (Auzias et al., 2015; Takerkart et al., 2017). Ce modèle d'analyse de la gyrification est nettement plus complet que l'index de gyrification. Il se base sur les caractéristiques des puits sulcaux présents en profondeur des sillons. Des « graphes » intégrant différentes caractéristiques des puits sulcaux présents dans une région donnée sont construits. Ces graphes comportent alors des informations sur le nombre de puits présents, mais aussi leurs profondeurs, la distance entre chacun d'eux et pour finir leurs localisations. Cette technique propose de comparer ces graphes entre eux afin de pouvoir mettre en évidence des différences de pattern cortical dans différentes populations. Cette technique est particulièrement intéressante car elle intègre de nombreuses caractéristiques morphométriques et se propose de les comparer dans leur environnement global. Cela en fait donc actuellement une technique particulièrement prometteuse dans l'espoir d'identifier des conformations sulcales particulières dans certaines pathologies d'origine neurodéveloppementale.

c) Les mesures classiques

À côté de ces méthodes permettant d'explorer la gyrification d'une manière assez globale, plusieurs techniques morphométriques simples permettent de caractériser les sillons. La longueur du sillon, sa profondeur, ou encore le nombre de segments du sillon peuvent être autant de paramètres qui peuvent être explorés dans le but de mettre en évidence des particularités chez certaines populations de patients. Pour l'analyse de certains sillons souvent étudiés et dans un souci de réplicabilité, des protocoles de mesure peuvent par exemple être mis en place (Garrison, 2017).

III.2.4 L'implication des sillons dans les hallucinations auditives

Quelques études ont investigué l'implication de la gyrification dans la schizophrénie et sont regroupées au sein de la méta analyse suivante (Zakharova et al., 2021). Cependant, peu d'études ont fait le choix d'étudier la gyrification chez des patients schizophrènes présentant des hallucinations auditives verbales.

Les patients schizophrènes atteints d'hallucinations auditives verbales présentent un index de gyrification plus faible dans la région de Broca gauche par rapport aux témoins

volontaires sains, mais aussi par rapport aux patients schizophrènes non hallucinés. De plus, lorsque les patients SZ_AVH- sont comparés aux SZ_AVH+, ces derniers présentent un index de gyrification plus faible dans la région homologue droite de Broca et aussi dans le cortex frontal moyen et supérieur droit (Kubera et al., 2018). Cette étude réalisée en « whole brain » fait ressortir clairement une implication de la région frontale dans le processus hallucinatoire.

Une autre étude utilise l'index sulcal (IS), légèrement différent de l'index de gyrification standard et mesurant le rapport en pourcentage entre la surface totale des sillons et la surface totale du cortex externe, pour mettre en évidence une diminution globale de l'IS dans les deux hémisphères cérébraux chez les patients SZ_AVH+ relativement à un groupe de TVS (Cachia et al., 2008). Mais cette réduction n'est pas homogène sur l'ensemble du cerveau. Les régions du sillon temporal supérieur bilatérales, le sillon frontal moyen gauche et la branche diagonale de la fissure sylvienne gauche comportant l'aire de Broca présentaient une diminution significativement plus importante comparativement aux autres sillons. De telles anomalies dans ces régions impliquées dans le réseau du langage laissent penser que ces anomalies de gyrification pourraient être à l'origine d'une vulnérabilité aux hallucinations chez les patients atteints de schizophrénie.

Plusieurs études portant sur la morphologie du sillon paracingulaire chez les patients SZ_AVH+ ont permis de mettre en évidence un raccourcissement de ce sillon dans les deux hémisphères cérébraux chez cette population par rapport aux patients SZ_AVH- et une population de témoins volontaires sains (Garrison et al., 2015; Powers et al., 2020; Rollins et al., 2020). De plus, un index de gyrification diminué dans le gyrus frontal supérieur médian est retrouvé aussi chez les patients SZ_AVH+ par rapport aux patients non hallucinés (Garrison et al., 2015). Dans cette région, on retrouve l'aire fonctionnelle spécialisée dans le « Reality monitoring » qui permet de distinguer les informations générées par soi-même des informations perçues de l'extérieur (Bentall et al., 1991; Keefe et al., 1999; Subramaniam et al., 2012). Une anomalie structurelle établie lors de la gyrification et localisée à cet endroit pourrait alors entraîner un dysfonctionnement fonctionnel chez les patients schizophrènes.

Dans une autre étude, une particularité morphologique du sillon temporal supérieur droit a été mise en évidence chez des patients atteints de schizophrénie séparés en deux groupes en fonction de la localisation de leurs hallucinations auditives verbales (Plaze et al., 2011). Certains entendent des voix provenant de l'intérieur de leur tête tandis que d'autres

entendent des voix situées à l'extérieur de leur tête. Par rapport aux TVS, le déplacement du barycentre du sillon temporal supérieur droit se fait dans un sens opposé pour les deux groupes de patients. Le groupe de patients ayant des hallucinations externes présente un déplacement antérieur du barycentre, contrairement au groupe de patients avec hallucinations interne montrant un déplacement postérieur du barycentre. Ce sillon présente donc un lien entre sa morphologie et des caractéristiques symptomatologiques.

Bien que ces études aient investigué l'implication de la gyrification dans le processus hallucinatoire dans la schizophrénie, cela reste un champ d'études assez peu étudié. Les principales régions qui semblent impliquées dans les hallucinations sont les régions frontales et temporales. À ce jour, aucune étude ne porte sur l'analyse des puits sulcaux dans la schizophrénie. Et l'utilisation d'une technique d'analyse globale comme la technique « Structural Graph Based Morphometry » (*cf. III.2.3b*) est une étape importante dans le but de mettre en évidence des anomalies de gyrifications chez la population de patient SZ_AVH+.

IV. OBJECTIF, PROBLEMATIQUE DE LA THESE

De nombreuses études ont montré, les unes indépendamment des autres, des particularités anatomiques cérébrales chez les patients atteints de schizophrénie ayant des hallucinations auditives. Le but de cette thèse est donc de mettre en place une étude multiparamétrique qui permettrait de comprendre dans son entièreté ce qui pourrait favoriser l'émergence des hallucinations auditives au cours de la vie des patients schizophrènes.

Afin de remplir ces objectifs, nous pouvons compter sur un échantillon de patients important que nous avons séparé en deux sous-groupes en fonction de leur expérience vis-à-vis des hallucinations auditives. Pour l'ensemble de notre population, les données IRM structurales T1 nous ont servi de base pour mener l'ensemble des types d'analyses dont nous avons eu besoin. Dans la perspective d'avoir un point de vue global sur les atteintes cérébrales, nous avons mené des investigations sur la matière grise, mais aussi sur la matière blanche. Identifier grâce à plusieurs techniques d'analyse un pattern global qui pourrait être retrouvé chez les patients ayant des hallucinations auditives en investiguant et regroupant les régions qui présentent des anomalies chez ces patients.

Le présent manuscrit comporte trois parties distinctes visant à étudier plusieurs facteurs qui pourraient nous donner des informations différentes quant à la survenue des hallucinations auditives chez les patients atteints de schizophrénie. Le but est de suggérer un nouveau pipeline d'analyse morphologique qui permettrait de faire ressortir toutes les informations importantes pouvant nous donner des indications sur les altérations morphologiques sous-tendant les hallucinations auditives.

La première étude utilise l'épaisseur corticale comme paramètre d'étude. En comparant ce paramètre entre les patients SZ_AVH+, SZ_AVH- et les TVS, nous cherchons à observer les régions cérébrales présentant des particularités morphologiques. Une atteinte du réseau du langage semble être à envisager au vu de la littérature. En utilisant ce type d'analyse, nous cherchons dans un même temps à valider notre échantillon afin de voir si les atteintes corticales sont comparables avec d'autres populations de patients atteints de

schizophrénie. En nous assurant de la validité de notre échantillon de patients, nous aurons confiance dans les résultats faisant appel à d'autres techniques d'analyse moins courante.

La seconde étude porte sur l'étude du nombre de puits sulcaux dans le sillon temporal supérieur. Les puits sulcaux sont des repères anatomiques aisément identifiables puisqu'il s'agit des endroits ayant un maximum de profondeur dans le sillon. Plusieurs puits sulcaux peuvent être présents dans un seul et même sillon et leur nombre est variable. La comparaison du nombre de puits dans le sillon temporal supérieur entre les patients SZ_AVH+ et les TVS nous permettra de voir si ce critère peut devenir un potentiel biomarqueur des hallucinations auditives dans la schizophrénie.

Pour terminer, la troisième étude portera là encore sur la morphologie des puits sulcaux. Cependant, au lieu d'observer un sillon unique, cette étude propose d'étudier, à l'aide de la technique *Structural Graph Based Morphometry* (SGBM), comment les puits sulcaux s'organisent les uns par rapport aux autres. Et par conséquent, nous nous proposons d'étudier l'organisation structurelle des sillons les uns par rapport aux autres en incluant dans le modèle, différents paramètres comme le nombre de puits, mais aussi la distance entre chacun d'eux ou encore la profondeur de ceux-ci. Cette étude porte donc sur une analyse de type hémisphère entier. Nous envisageons, grâce à cette technique, de mettre en évidence un pattern sulcal pouvant être un biomarqueur des hallucinations auditives dans la schizophrénie.

L'objectif global de la thèse est donc d'essayer de mettre en évidence de potentiels biomarqueurs des hallucinations auditives dans la schizophrénie en utilisant des techniques d'analyse courantes comme l'épaisseur corticale, couplées à des techniques novatrices basées sur l'organisation structurelle des puits sulcaux.

Étude n°

1

ANALYSE DES PARTICULARITES CORTICALES DANS LA SCHIZOPHRENIE

Cette partie correspond à un article en cours de préparation : Lerosier B., Simon G., Dollfus S. Analysis of cortical specificities in schizophrenia.

V. ÉTUDE N°1 : ANALYSE DES PARTICULARITES CORTICALES DANS LA SCHIZOPHRENIE

V.1 Introduction

Comme nous l'avons vu dans le chapitre « Les modifications morphométriques des patients atteints de schizophrénie avec des hallucinations auditives » (*cf. III*), un nombre important de régions corticales peuvent présenter des altérations chez les patients souffrant de schizophrénie.

Une littérature abondante démontre des modifications de la matière grise dans la schizophrénie, mises en évidence par des évaluations de volume ou d'épaisseur corticale via les méthodes de VBM (Honea et al., 2005; Meisenzahl et al., 2008; Olabi et al., 2012; Torres et al., 2016) ou d'analyse de l'épaisseur corticale (Gutiérrez-Galve et al., 2015; Rimol et al., 2010; van Erp et al., 2018). La majorité de ces études a révélé une diminution globale de la matière grise chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux volontaires sains. Cependant, cette atteinte n'est pas répartie de manière homogène sur l'ensemble du cerveau, et touche plus particulièrement les régions frontales et temporales qui sont des régions fonctionnelles spécialisées dans l'audition et le langage (Cobia et al., 2012; Rimol et al., 2010; van Erp et al., 2018; van Haren et al., 2011). De plus, plusieurs études longitudinales chez des patients atteints de schizophrénie ont révélé une perte progressive de matière grise au décours d'un premier épisode psychotique (Cobia et al., 2012; Gutiérrez-Galve et al., 2015). Il a également été démontré qu'il existe une réduction de l'épaisseur corticale chez les patients SZ avec une durée de maladie prolongée par rapport à des patients présentant un premier épisode psychotique (Zhao et al., 2022). Cette réduction d'épaisseur corticale augmente au cours de la maladie indépendamment de l'âge, ce qui atteste d'un processus évolutif qui pourrait être de type neurodégénératif.

Des études plus spécifiquement axées sur les hallucinations auditives verbales ont rapporté que les patients avec AVH (SZ_AVH+) par rapport aux patients sans AVH (SZ_AVH-) présentaient une épaisseur corticale plus faible dans le gyrus de Heschl gauche (Mørch-Johnsen et al., 2017), mais aussi dans le droit (Chen et al., 2015), dans les gyri temporaux

supérieurs (Van Swam et al., 2012), ou le gyrus temporal moyen gauche (Cui et al., 2018) (voir également (Köse et al., 2018) et (Shao et al., 2021) pour des méta-analyses récentes). Ces atteintes corticales sont principalement mises en évidence dans la région du lobe temporal, connu pour son implication fonctionnelle dans le traitement auditif et du langage. Une épaisseur corticale significativement réduite dans les régions orbitofrontales droites et gauches a aussi été mise en évidence chez des patients SZ_AVH+ comparativement aux patients SZ_AVH-, mais aussi aux TVS (Ren et al., 2022). Sur la base de modifications dynamiques, l'épaisseur corticale peut augmenter sous l'influence de l'environnement (Draganski et al., 2004; Woollett and Maguire, 2011), diminuer naturellement avec l'âge (Frangou et al., 2022), ou le plus souvent diminuer de manière anormalement rapide lors de certaines pathologies cérébrales comme la maladie de Parkinson (Colloby et al., 2020), la maladie d'Alzheimer (Lerch et al., 2005) ou encore l'aphasie logopénique progressive (Thanprasertsuk and Likitjaroen, 2021). La diminution de l'épaisseur corticale chez les patients atteints d'AVH peut suggérer un processus évolutif voire neurodégénératif.

Le but de cette étude était double. Premièrement, l'objectif était de confirmer l'existence d'altérations corticales décrites dans la schizophrénie. Nous avons émis l'hypothèse que les patients SZ, comparés à des témoins volontaires sains, présentaient des anomalies de l'épaisseur corticale, avec une atteinte frontale et temporale plus marquée. L'objectif secondaire visait à explorer les atteintes corticales des patients schizophrènes en fonction de leur statut hallucinatoire. Nous avons émis l'hypothèse d'une relation entre la sévérité des hallucinations auditives et une perte de substance grise dans la région temporale gauche.

V.2 Matériel et Méthode

V.2.1 Sujets

Cette étude a inclus 73 patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie (SZ) selon le DSM IV-R et 100 témoins volontaires sains (TVS) qui ont été appariés selon le sexe, l'âge et la préférence manuelle. Un tirage au sort parmi l'ensemble des TVS de la base de données du laboratoire (121 TVS) a été effectué en utilisant les critères d'âge, de genre et de préférence manuelle pour constituer ce groupe de 100 TVS. Les patients ont été évalués à l'aide du « Mini

International Neuropsychiatric Interview » (MINI) (Sheehan et al., 1997) et de l'« Auditory Hallucination Rating Scale » (AHRS) (Hoffman et al., 2003). Les participants ne présentaient pas de déficits sensoriels, y compris des déficits auditifs, de troubles neurologiques ou d'anomalies cérébrales. Les TVS ne présentaient aucun critère de trouble psychotique évalué à l'aide du MINI.

Les patients schizophrènes ont ensuite été séparés en deux groupes en fonction de leurs antécédents d'AVH au cours de leur vie. Le groupe AVH - comprenait 20 patients qui n'avaient jamais connu d'AVH au cours de leur vie, selon la question L6a du MINI. Le groupe AVH+ comprenait 53 patients ayant au moins une expérience présente ou passée d'AVH. La sévérité des hallucinations auditives au moment de l'IRM a été évaluée à l'aide de l'AHRS, permettant l'identification d'un sous-groupe appelé SZ_AVH+_ (a), qui comprenait 33 patients avec un score à l'AHRS >10. La création de ce sous-groupe a permis d'évaluer le lien entre la sévérité des hallucinations et les atteintes corticales. Parmi les autres patients, neuf patients avaient un score de 0, et 11 patients n'ont pas rempli l'échelle.

Les participants de chaque groupe (AVH+, AVH - et TVS) ne différaient pas significativement en termes de sexe, de préférence manuelle, d'âge ou de niveau d'éducation scolaire. La durée de la maladie ne différait pas entre les groupes AVH+ et AVH -. Cependant, la dose équivalente de chlorpromazine était plus élevée dans le groupe AVH+ que dans le groupe AVH - (**Tableau 1**).

Tableau 1 Caractéristiques démographiques des populations de sujets

Caractéristiques	SZ_AVH+		SZ_AVH-		TVS		$\chi^2/F/W$	p
	n = 53		n = 20		n = 100			
% Homme	60,38		80,00		59,00		$\chi^2 = 3,185$	0,203
% Droitier	83,02		75,00		88,00		$\chi^2 = 2,434$	0,296
	Moyenne	sd	Moyenne	sd	Moyenne	sd		
Age en années	37,17	9,11	36,35	8,35	34,82	9,699	F = 1,139	0,323
Durée de maladie (années)	11,74	7,39	12,30	7,79	N/A	N/A	W = 555,5	0,757
Dose Equivalent Chlorpromazine (mg/j.)	465,72	363,59	284,25	225,44	N/A	N/A	W = 314,5	0,008
PANSS								
P3 (Hallucinations)	3,83	1,89	1,15	0,49	N/A	N/A	W = 156,5	<, 001
Positive	15,55	5,65	10,45	4,25	N/A	N/A	W = 247,5	<, 001
Négative	17,62	6,42	14,30	5,81	N/A	N/A	W = 367,5	0,045
Général	30,06	7,57	26,50	6,79	N/A	N/A	W = 358,5	0,034
Totale	63,23	15,94	51,00	12,91	N/A	N/A	W = 281,0	0,002
AHRS	19,78	11,80	-	-	N/A	N/A	-	-

V.2.2 Acquisition des données IRM

Les données de neuro-imagerie ont été acquises à l'aide d'une IRM 3 Tesla (Intera Achieva 3T Quasar Dual camera, Philips Medical System) au centre d'imagerie biomédicale Cyceron à Caen, France. Au cours de cette étude, nous avons utilisé une séquence morphologique pondérée en T1 (3D T1 TFE ; taille de la matrice : 256 × 256 voxels avec 180 sections contiguës, TR = 20 ms, TE = 4,6 ms, TI = 800 ms, Flip angle = 10°, FOV = 256 mm, et résolution = 1 mm³ isotrope).

V.2.3 Analyse des données de neuro-imagerie : L'épaisseur corticale

À partir des données IRM, des reconstructions corticales ont été générées à l'aide de Freesurfer 6.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all/>). Les détails techniques de ces procédures ont été décrits précédemment (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999; Fischl and Dale, 2000). Les données morphométriques ont été produites à l'aide du flux de

traitement par défaut de FreeSurfer (recon-all), qui comprend la correction du mouvement et le moyennage des images pondérées en T1, l'élimination des tissus non cérébraux, la transformation automatisée de Talairach et la segmentation des structures volumétriques de la matière blanche sous-corticale et de la matière grise profonde. Cette méthode utilise les informations d'intensité et de continuité de l'ensemble du volume tridimensionnel de résonance magnétique dans les procédures de segmentation et de déformation pour produire des représentations de l'épaisseur corticale, calculée comme la distance la plus proche de la limite gris/blanc à la limite gris/LCR. Après le processus de reconstruction, toutes les données recueillies ont été vérifiées visuellement et corrigées manuellement si nécessaire.

V.2.4 Tests statistiques

Nous avons effectué divers tests statistiques à l'aide du logiciel RStudio Version (3.5.2) (<https://rstudio.com/>) afin d'évaluer d'éventuelles différences démographiques. Des tests de Chi² ont été utilisés pour les comparaisons entre les groupes de la proportion d'hommes et de la proportion de droitiers. Une analyse de variance a été effectuée pour la comparaison entre les groupes au niveau de l'âge. Pour les autres analyses, des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney ont été utilisés.

Concernant les analyses structurelles, plusieurs modèles linéaires généraux (GLM) ont été réalisés à l'aide de Freesurfer QDEC pour analyser les différences d'épaisseur corticale entre les groupes, dans les hémisphères gauche et droit séparément, après avoir appliqué un lissage de 15 mm. Nous avons effectué les comparaisons suivantes : SZ vs TVS ; TVS vs AVH+ ; TVS vs AVH -, et AVH+ vs AVH -. Le seuil de signification défini était $p < 0,05$ (corrigé FDR).

Une analyse GLM a également été menée pour étudier la corrélation entre l'épaisseur corticale et les scores AHRS dans le groupe SZ_AVH+_ (a), dans chaque hémisphère séparément avec un lissage de 15 mm. Le seuil de significativité défini était de $p < 0,01$ (non corrigé) pour cette analyse exploratoire menée sur 33 patients. Le sexe, l'âge et la dose équivalente de chlorpromazine ont été inclus dans le modèle en tant que covariables. Les clusters dont la taille était inférieure à 100 mm² ont été retirés de nos résultats.

V.3 Résultats

V.3.1 Comparaison de l'épaisseur corticale entre les patients Schizophrènes et les témoins volontaires sains (SZ vs TVS)

La comparaison de l'épaisseur corticale entre les témoins volontaires sains et les patients atteints de schizophrénie a permis de mettre en évidence un effet principal du groupe dans plusieurs régions touchant les deux hémisphères cérébraux. Dans l'hémisphère gauche, une atteinte massive du lobe temporal (Gyrus de Heschl) ainsi que du gyrus frontal inférieur (Aire de Broca) est mise en évidence (**Tableau 2**). Dans l'hémisphère droit, le cortex orbitofrontal latéral ainsi que le gyrus frontal supérieur médian sont les deux régions qui montrent les altérations les plus importantes (**Tableau 3**). L'ensemble de ces régions présente une épaisseur corticale plus faible chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux témoins volontaires sains (**Figure 11**).

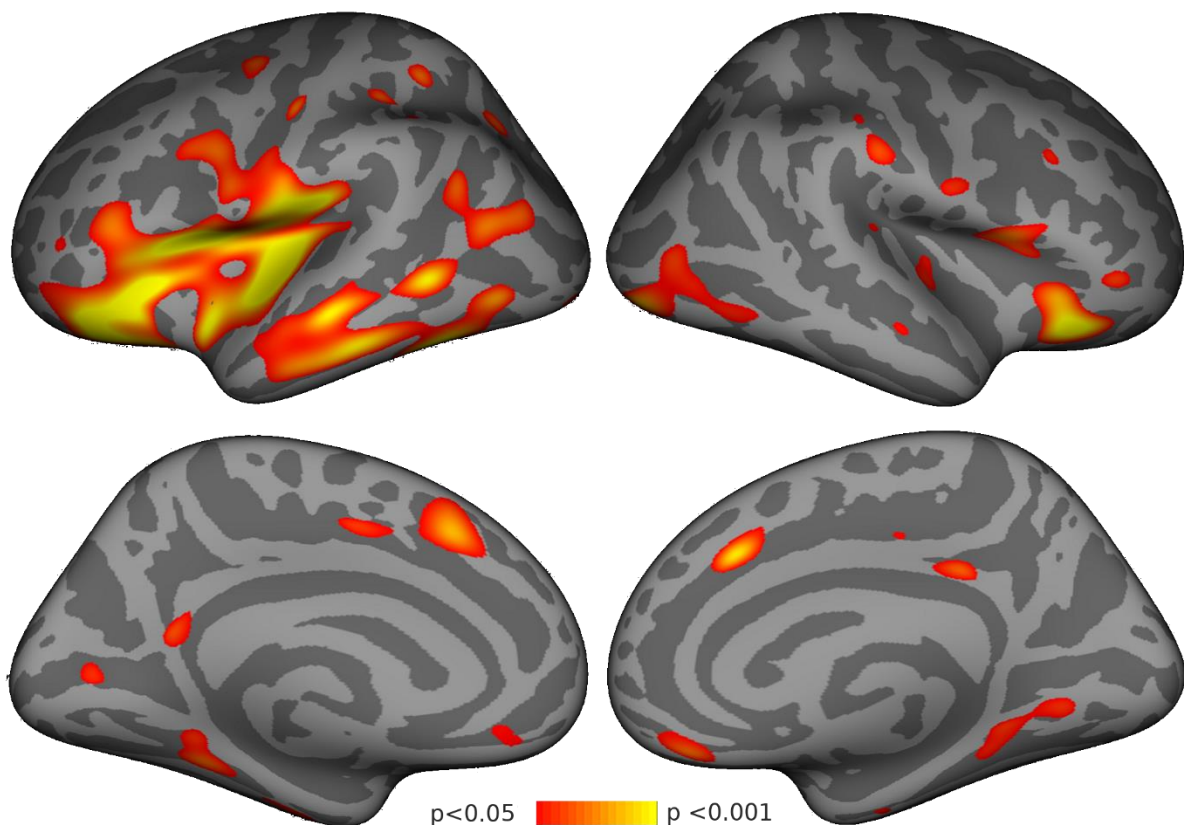


Figure 11 Comparaison de l'épaisseur corticale entre les patients schizophrènes et les témoins volontaires sains Paramètre du GLM : smoothing = 15 ; $p < 0.05$ FDR

Tableau 2 Différence d'épaisseur corticale entre les patients SZ et les TVS dans l'hémisphère gauche

Clusters présentant une différence entre les groupes pour l'épaisseur corticale (SZ vs TVS; Hémisphère Gauche)					
Région Corticale	Coordonnée de Talairach du centroïde			Taille du Cluster mm ²	Cluster wise probability
	x	y	z		
Gyrus temporal supérieur	-43,1	-24	-3,2	8336,67	<0,0001
Gyrus fusiforme	-41,5	-49,9	-13,8	2727,76	<0,0001
Gyrus temporal moyen	-61,4	-53,5	0,2	380,69	<0,0001
Gyrus frontal supérieur médian	-9,1	20,2	42,5	354,62	<0,001
Gyrus pariétal inférieur	-41,4	-66,2	11,7	608,7	<0,001
Gyrus fusiforme	-35,6	-43,8	-12,2	330,14	<0,001

Paramètres du GLM : smoothing = 15; p <0.05 FDR

Seuls les clusters principaux présentant un seuil à p<0.001 ainsi qu'une taille > 200 mm² sont présentés ici.

Le cluster « Gyrus temporal supérieur » est très étendu et englobe les régions du gyrus frontal inférieur. Il en est de même pour le cluster « Gyrus fusiforme » qui englobe les régions du sillon temporal supérieur et inférieur.

Tableau 3 Différence d'épaisseur corticale entre les patients SZ et les TVS dans l'hémisphère droit

Clusters présentant une différence entre les groupes pour l'épaisseur corticale (SZ vs TVS; Hémisphère droit)					
Région Corticale	Coordonnée de Talairach du centroïde			Taille du Cluster mm ²	Cluster wise probability
	x	y	z		
Gyrus latéral orbitofrontal	36,7	26,1	-17,5	745,43	<0,0001
Gyrus frontal supérieur médian	11,9	21,7	36,8	207,22	<0,0001
Gyrus occipital inférieur	31,6	-89,5	-13,8	1140,21	<0,0001
Gyrus frontal inférieur (Pars Opercularis)	47,5	12,5	4,1	487,11	<0,001
Gyrus lingual	21,9	-45,7	-8,9	441,35	<0,001

Paramètres du GLM : smoothing = 15; p <0.05 FDR

Seuls les clusters principaux présentant un seuil à p<0.001 ainsi qu'une taille > 200 mm² sont présentés ici.

V.3.2 Comparaison de l'épaisseur corticale en fonction du statut hallucinatoire des patients

L'analyse FreeSurfer QDEC GLM a révélé que l'épaisseur corticale de certaines régions de l'hémisphère gauche était significativement différente entre les sujets TVS et patients SZ_AVH+ ($p < 0,0005$, FDR corrigé) (**Figure 12**). Par rapport aux sujets TVS, les patients SZ_AVH+ présentaient une épaisseur corticale plus fine dans deux régions, notamment le gyrus temporal supérieur gauche et le gyrus frontal inférieur gauche (aire de Broca), ainsi que le gyrus temporal inférieur et le gyrus temporal moyen tous deux à gauche (**Tableau 4**). Les comparaisons entre TVS vs AVH - et AVH+ vs AVH- n'ont révélé aucune différence significative dans les deux hémisphères.

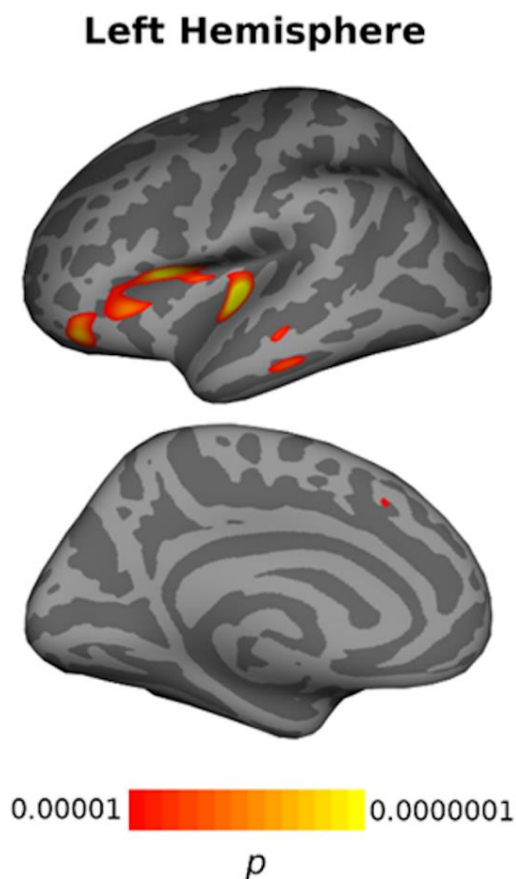


Figure 12 Carte corticale montrant les différences significatives d'épaisseur corticale entre les témoins volontaires sains (TVS) et les patients schizophrènes avec des hallucinations auditives verbales passées ou présentes (SZ_AVH+). Les régions colorées indiquent que $p < 0,0005$ (FDR corrigé). Une coloration jaune plus intense indique une plus grande différence d'épaisseur corticale entre les deux groupes. Pour toutes les régions colorées, les patients AVH+ présentaient une épaisseur corticale plus faible.

Tableau 4 Différence d'épaisseur corticale entre les patients SZ_AVH+ et les TVS dans l'hémisphère gauche

Clusters présentant une différence entre les groupes pour l'épaisseur corticale (SZ_AVH+ vs TVS; Hemisphere Gauche)					
Région Corticale	Coordonnée de Talairach du centroïde			Taille du Cluster mm ²	Cluster wise probability
	x	y	z		
Gyrus temporal supérieur	-44,2	-23,4	-2,2	406,27	<0,0001
Gyrus frontal inférieur (Pars opercularis)	-39,7	12,3	8,5	764,88	<0,0001
Gyrus frontal inférieur (Pars Orbitalis)	-35,2	36,9	-8,9	349,08	<0,0001
Gyrus temporal inférieur	-55,1	-26,8	-18,5	110,96	<0,0001
Gyrus temporal moyen	-55,5	-26,0	-13,1	52,69	<0,0001
Gyrus cingulaire	-9,4	20,0	42,0	9,92	<0,0001

Paramètres du GLM : smoothing = 15; p <0.0005 FDR

V.3.3 Corrélation entre la sévérité des hallucinations et l'épaisseur corticale

Dans le groupe SZ_AVH_(a), les scores AHRS sont corrélés à l'épaisseur corticale spécifiquement dans la région supérieure temporale gauche (coordonnées de Talairach x, y, z = [-62,5 ; -26,9 ; -0,5] ; taille du cluster = 284,40 mm²) (**Figure 13**). Après extraction des valeurs moyennes de l'épaisseur corticale dans ce cluster, nous avons trouvé une corrélation négative significative entre les scores AHRS et l'épaisseur corticale ; les patients SZ_AVH_ (a) avec des scores AHRS plus élevés avaient une épaisseur corticale plus fine (corrélation de Pearson r/R^2 : -0,362/0,131 ; p = 0,038) (**Figure 13**).

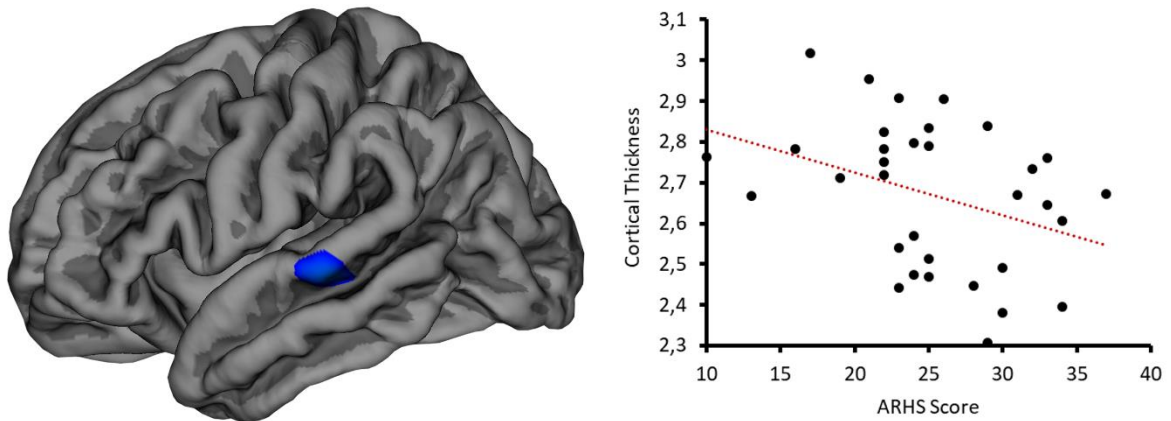


Figure 13 Corrélation entre l'épaisseur corticale de la région temporale supérieure et le score à l'échelle d'évaluation des hallucinations auditives (AHR Scores) dans le groupe de patients présentant des hallucinations auditives verbales actuelles (SZ_AVH_ (a)). Une seule région présente une corrélation négative, le cluster bleu sur le modèle (coordonnées de Talairach $x, y, z = [-62,5 ; -26,5 ; -0,5]$; taille du cluster = 284,40 mm²) ; les résultats montrent une corrélation négative entre l'épaisseur corticale et les scores AHR chez les patients atteints de schizophrénie ($r^2 = 0,131$; $R = -0,362$; $p = 0,038$).

V.4 Discussion

Les résultats de cette étude montrent des atteintes corticales bilatérales, mais plus importantes dans le lobe temporal gauche et le gyrus frontal inférieur chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux témoins volontaires sains. Ces résultats sont cohérents avec les dommages principalement frontaux et temporaux détectés dans la schizophrénie (Gutiérrez-Galve et al., 2015; Honea et al., 2005; van Erp et al., 2018). Van Erp et al. ont rapporté une réduction diffuse de l'épaisseur corticale, avec une majorité de dommages localisés dans le lobe temporal bilatéral et le gyrus frontal inférieur (van Erp et al., 2018). Notre population de patients présente donc des atteintes cohérentes avec les données de la littérature validant ainsi notre échantillon pour d'autres analyses utilisant des techniques d'étude originales (*cf. VI & VII*).

Ces résultats fournissent la preuve que les patients AVH+ avaient une épaisseur corticale plus faible dans les régions frontales et temporales gauches par rapport aux TVS. Les régions présentant une épaisseur corticale réduite chez les patients AVH+ se situent précisément dans le gyrus temporel supérieur, qui abrite l'aire auditive primaire (Moerel et al., 2014), ainsi que dans la pars orbitalis et opercularis, qui font partie de l'aire de Broca. Il

est notable que nous n'avons détecté aucune différence entre les groupes AVH - et TVS. Par conséquent, les anomalies corticales, qui étaient présentes uniquement chez les patients AVH+, pourraient être liées spécifiquement à trait hallucinatoire plutôt qu'à la schizophrénie elle-même. En accord avec ceux-ci, Di Biase et al. ont précédemment démontré une épaisseur corticale réduite dans le gyrus temporal supérieur gauche chez les sujets sains souffrant d'hallucinations auditives (Di Biase et al., 2020), ce qui étaye l'idée que ces changements corticaux sont spécifiques des hallucinations auditives et non de la schizophrénie. Une perte excessive de neurones ou de connexions synaptiques dans le gyrus temporal supérieur et le gyrus frontal inférieur, qui sont impliqués dans le traitement du langage, pourrait conduire à l'émergence de l'AVH en raison d'une mauvaise configuration des réseaux neuronaux du langage. Ces résultats démontrent l'intérêt d'identifier les patients selon leur profil symptomatique plutôt que d'étudier les patients schizophrènes dans leur ensemble sans prendre en compte l'hétérogénéité de l'affection.

Dans nos analyses incluant uniquement les patients présentant des AVHs au moment de l'étude (SZ_AVH+_ (a)), nous avons constaté que l'épaisseur corticale d'une seule région dans la racine postérieure du sillon temporal supérieur était négativement corrélée à la gravité des AVH évaluée par l'AHRS. Une plus grande sévérité de l'AVH était associée à une épaisseur corticale réduite dans cette région particulière. Ces résultats corroborent les preuves antérieures d'une corrélation entre la sévérité de l'AVH et l'épaisseur corticale des régions impliquées dans le langage et le traitement auditif (Chen et al., 2015; Cui et al., 2018; Maïza et al., 2013). Maïza et al. ont précédemment démontré que le volume de matière grise dans une région postérieure du STS gauche était corrélé avec le score AHRS des patients AVH+ (Maïza et al., 2013). Dans une étude de Cui et al, qui ne comprenait que des sujets AVH+, cette corrélation « épaisseur-gravité » n'a pas été identifiée (Cui et al., 2018). Cependant, ils ont utilisé l'item P3 de la PANSS, qui n'est pas spécifique aux hallucinations auditives. Dans notre étude, nous avons utilisé la question L6 du test MINI pour assigner les sujets aux groupes SZ_AVH+ ou SZ_AVH-. Ces différences méthodologiques pourraient expliquer les divergences entre les résultats des études.

En conclusion, la population de patients schizophrènes étudiée présente des anomalies d'épaisseur corticale comparables aux données de la littérature montrant ainsi que notre échantillon de patients est similaire aux autres études. Cela nous permet donc d'obtenir

une confiance relative dans les résultats que nous pourrions obtenir dans les études suivantes utilisant d'autres techniques d'analyse portant sur les puits sulcaux (*cf. VI & VII*). En outre, ces résultats montrent aussi l'importance de séparer les patients en fonction de leur statut hallucinatoire car les différents groupes de patients SZ ne présenteraient pas forcément les mêmes atteintes corticales. Enfin, ces résultats montrent que la réduction d'épaisseur corticale du sillon temporal supérieur est corrélée à l'intensité des hallucinations auditives, ce qui permet d'attribuer à cette région un rôle clé dans la pathogenèse des hallucinations auditives chez les patients souffrant de schizophrénie.

Étude n°

2

LES PUIITS SULCAUX DU SILLON TEMPORAL SUPERIEUR CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES AYANT DES HALLUCINATIONS

Cette partie correspond à un article soumis : Lerosier B., Simon G., Takerkart S., Auzias., Dollfus S. Sulcal pits of the superior temporal sulcus in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences** . (cf. Annexe n°1 : Publications scientifiques)

VI. ÉTUDE N°2 : LES Puits SULCAUX DU SILLON TEMPORAL SUPERIEUR CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES AYANT DES HALLUCINATIONS

VI.1 Introduction

La schizophrénie est un trouble chronique dans lequel des symptômes prodromiques apparaissent bien avant l'apparition de la psychose à l'âge de 15-25 ans, et qui présente une évolution continue dans le temps, soutenant à la fois des processus neurodéveloppementaux et évolutifs (Davis et al., 2016; Gupta and Kulhara, 2010; Pino et al., 2014). Parmi les divers symptômes, les hallucinations auditivo-verbales (AVH) apparaissent chez 70 % des patients atteints de schizophrénie (Larøi et al., 2012; Mueser et al., 1990) et peuvent être liées à des modifications cérébrales dans les régions impliquées dans les processus auditifs et langagiers (voir par exemple (Steinmann et al., 2019)). Parmi ces régions, la région temporale supérieure est particulièrement impliquée dans les AVHs. En effet, l'Étude n°1 : Analyse des particularités corticales dans la schizophrénie présentée précédemment dans cette thèse ainsi que la plupart des études fonctionnelles suggèrent que le sillon temporal supérieur (STS) pourrait être impliqué dans les hallucinations auditives verbales (B. R. Lennox et al., 2000; Linden et al., 2011; Shergill et al., 2004).

Au niveau anatomique, plusieurs études menées chez des patients atteints d'AVH à l'aide de diverses techniques telles que la morphométrie basée sur les voxels (VBM) (Modinos et al., 2013) ou l'épaisseur corticale (Köse et al., 2018 & III.1.8b Synthèse des études d'épaisseur corticales) ont mis en évidence une diminution du volume de matière grise ou de l'épaisseur corticale dans les régions temporales, plus précisément dans le gyrus temporal transverse et le gyrus temporal supérieur (Mørch-Johnsen et al., 2017; Van Swam et al., 2012), ou le gyrus temporal moyen (Cui et al., 2018; van Lutterveld et al., 2014). Si l'implication du sillon temporal supérieur (STS) dans les hallucinations auditives est désormais bien documentée, l'hypothèse d'un processus neurodéveloppemental reste ouverte. Ainsi, l'investigation des anomalies du STS en se focalisant sur les structures anatomiques mises en place précocement dans la vie fœtale, permettrait d'étayer une origine neurodéveloppementale des AVHs.

La gyrification permet l'émergence de sillons à la surface du cerveau et se produit in utero pendant la vie fœtale à partir de la 10e semaine de gestation (Chi et al., 1977; Dubois et al., 2008). Les motifs sulcaux établis à ce moment-là chez un individu restent très proches de ceux observés au stade adulte (Cachia et al., 2016; Mangin et al., 2010). L'affichage de ces motifs reflète un processus qui a eu lieu à un jeune âge chez l'individu et qui pourrait être responsable de certains symptômes chez les patients. Certaines études menées chez des patients atteints de schizophrénie ont rapporté des modifications de motifs dans différents sillons (Fujiwara et al., 2007; Garrison et al., 2019; Le Provost et al., 2003; MacKinley et al., 2020; Penttilä et al., 2008; Rollins et al., 2020) et en particulier dans le sillon temporal supérieur chez les patients atteints d'AVH (SZ_AVH+) (Cachia et al., 2008; Plaze et al., 2011; Rollins et al., 2020). Par exemple, une diminution de la gyrification dans les sillons temporaux supérieurs (STS) chez les patients souffrant d'hallucinations auditives résistantes a été observée (Cachia et al., 2008). Plaze et al ont signalé un déplacement du STS droit en fonction du type d'AVH (interne ou externe) (Plaze et al., 2011). Par conséquent, l'étude des puits sulcaux dans la région temporale pourrait apporter un angle nouveau et différent de ce qui a été fait jusqu'à présent.

Les puits sulcaux sont définis comme les plis les plus profonds du sillon correspondant aux premiers plis corticaux (Auzias et al., 2015; Im et al., 2010), c'est-à-dire à la première étape de la gyrification, qui commence autour de la 10e semaine de gestation (Chi et al., 1977; White et al., 2010). Ils ont l'avantage d'être les vestiges de l'établissement précoce des premiers plis corticaux mis en place, et ainsi leur étude permet d'éviter l'implication de potentiels facteurs environnementaux qui pourraient influencer la morphologie du sillon, telles la gyrification ou encore la profondeur sulcale. Le nombre de puits sulcaux reste stable après la naissance (Meng et al., 2014; Yun et al., 2020) et pourrait refléter les contraintes précoces exercées sur le cerveau (White et al., 2010). En raison de l'établissement très précoce des puits sulcaux, une modification serait synonyme d'altérations dans les premières étapes de la gyrification qui pourrait être interprétée comme un processus neurodéveloppemental anormal. Jusqu'à présent, les puits sulcaux n'ont pas été étudiés chez les patients schizophrènes atteints d'AVH.

Dans la présente étude, nous souhaitons explorer la morphologie du STS à l'aide d'une technique d'analyse novatrice portant sur les puits sulcaux chez les patients atteints ayant des hallucinations auditives actuelles ou passées (SZ_AVH+). Nous avons émis l'hypothèse que les

patients SZ_AVH+ pourraient avoir une organisation des puits sulcaux différente de celle des sujets sains, ce qui pourrait confirmer un processus neurodéveloppemental sous-jacent.

VI.2 Méthodes

VI.2.1 Sujets

Cette étude a inclus 53 patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie selon le DSM IV-R, et 100 témoins volontaire sains (TVS) appariés pour le sexe, l'âge, le niveau d'éducation scolaire et la préférence manuelle. Les 53 patients inclus dans cette étude sont les mêmes que ceux formant le groupe SZ_AVH+ dans l'Étude n°1 : Analyse des particularités corticales dans la schizophrénie présentée précédemment. La préférence manuelle de chaque participant a été évaluée à l'aide du score de l'inventaire d'Édimbourg (Oldfield, 1971). Ceux qui ont obtenu un score de 60 ou plus ont été déclarés droitiers tandis que les autres ont été classés comme non droitiers. Tous les patients étaient stabilisés, sans modification de leur traitement au cours du dernier mois, et un seul n'était pas médicamenteux. Le groupe témoin ne présentait aucun critère de trouble psychotique ou de dépendance à une substance (y compris l'alcool) évalué par le « Mini International Neuropsychiatric Interview » (MINI) (Sheehan et al., 1997).

Sur la base de l'item L6a du MINI (« Avez-vous déjà entendu des choses que d'autres personnes ne pouvaient pas entendre, comme des voix ? »), les 53 patients avaient tous des antécédents d'AVH au cours de leur vie et composaient le groupe de patients avec AVH (SZ_AVH+) (**Tableau 5**).

Tableau 5 Caractéristiques des participants

Caractéristiques	SZ_AVH+		TVS		χ^2/F	p
	n = 53		n = 100			
% Homme	60,38		59,00		$\chi^2 = 0,027$	0,869
% Droitiers	83,02		88,00		$\chi^2 = 0,726$	0,394
	Moyenne	sd	Moyenne	sd		
Âge en années	37,17	9,106	34,82	9,699	$F = 2,120$	0,147
Durée de maladie (années)	11,736	7,391	N/A	-	-	-
Dose Equivalent Chlorpromazine (mg/day)	465,717	363,59	N/A	-	-	-
PANSS						
P3 (Hallucinations)	3,83	1,889	N/A	-	-	-
Positive	15,547	5,645	N/A	-	-	-
Négative	17,623	6,416	N/A	-	-	-
General	30,057	7,566	N/A	-	-	-
Total	63,226	15,942	N/A	-	-	-

Tous les participants ont été sélectionnés dans la base de données du laboratoire et ont donné leur consentement écrit. Ils ne présentaient pas de déficits sensoriels, y compris des déficits auditifs, de troubles neurologiques ou d'anomalies cérébrales.

VI.2.2 Acquisition des images IRM

Comme pour la précédente étude (cf. V.2 Matériel et Méthode), les données de neuro-imagerie ont été acquises à l'aide d'une IRM 3 Tesla (Intera Achieva 3T Quasar Dual camera, Philips Medical System) au centre d'imagerie biomédicale Cyceron à Caen, France. Au cours de cette étude, nous avons utilisé une séquence morphologique pondérée en T1 (3D T1 TFE ; taille de la matrice : 256 × 256 voxels avec 180 sections contiguës, TR = 20 ms, TE = 4,6 ms, TI = 800 ms, Flip angle = 10°, FOV = 256 mm, et résolution = 1 mm³ isotrope).

VI.2.3 Traitement des images IRM

À partir des données IRM, des reconstructions corticales ont été générées à l'aide de Freesurfer 6.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all/>). Les détails techniques

de ces procédures ont été décrits précédemment (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999; Fischl and Dale, 2000). Les données morphométriques ont été produites à l'aide du flux de traitement par défaut de FreeSurfer (recon-all), qui comprend la correction du mouvement et le moyennage des images pondérées en T1, l'élimination des tissus non cérébraux, la transformation automatisée de Talairach et la segmentation des structures volumétriques de la matière blanche sous-corticale et de la matière grise profonde.

VI.2.4 Extraction des puits sulcaux

Comme leur nom l'indique, les puits sulcaux sont des repères anatomiques qui correspondent aux endroits ayant le maximum de profondeur au sein du sillon. Ici, les puits sulcaux ont été extraits du maillage de la matière blanche pour chaque hémisphère, en utilisant une méthode implémentée dans BrainVisa 4.5 (<https://brainvisa.info/web/>). En bref, le pipeline méthodologique suit les étapes suivantes pour chaque sujet. Un algorithme de watershed divise les grands sillons en bassins sulcaux (**Figure 14-A**). Simultanément, une carte de profondeur est calculée en utilisant la méthode « Depth Potential Function » (DPF) introduite par Boucher et al. (Boucher et al., 2009) (**Figure 14-B**). Ensuite, le point le plus profond de chaque bassin sulcal est identifié, et un algorithme de bassin versant est appliqué pour éviter la sur ou sous-extraction des puits sulcaux (**Figure 14-C**). Une valeur de profondeur est alors déterminée pour chaque puits sulcal grâce à la carte de profondeur calculée en amont. L'ensemble du processus d'extraction des puits sulcaux a déjà été décrit en détail (Auzias et al., 2015; Takerkart et al., 2017). L'atlas de parcellisation de Destrieux (Destrieux et al., 2010) a été appliqué sur le maillage de la matière blanche pour isoler la région d'intérêt du sillon temporal supérieur (**Figure 14-D**). Cette région a été utilisée pour délimiter la zone d'extraction des puits aux seuls STS (**Figure 14 - E**).

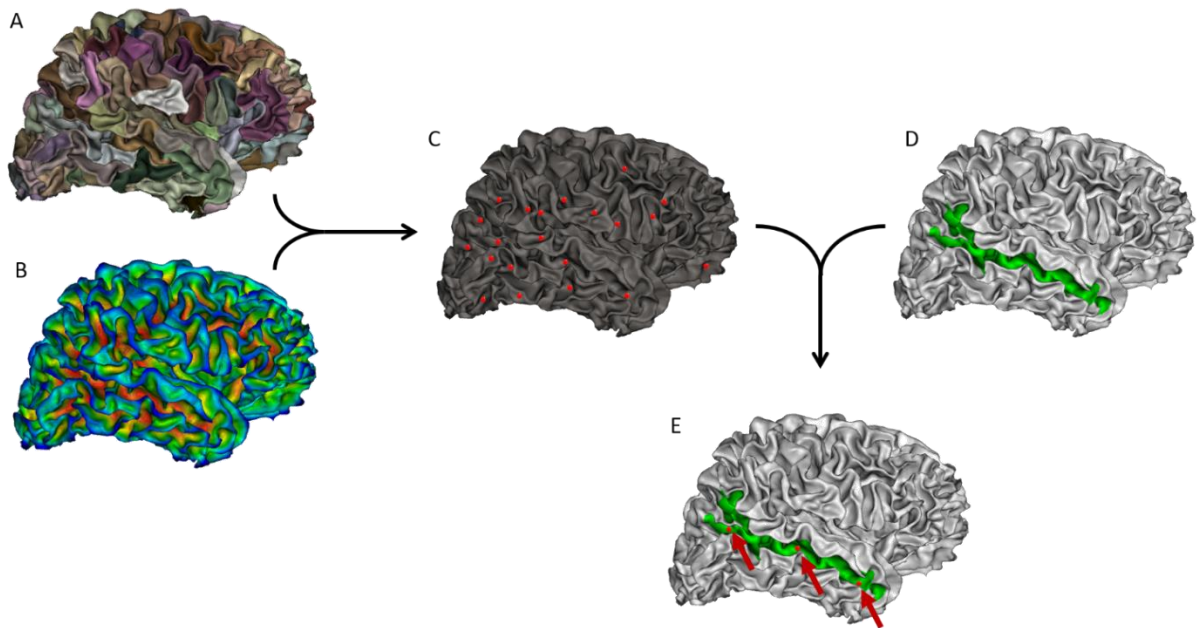


Figure 14 : Illustration des étapes utilisées pour extraire le nombre de puits sulcaux dans le sillon temporal supérieur (STS). A : Identification de plusieurs fosses sulcales dans chaque sillon. B : Carte de profondeur pour définir les valeurs de profondeur des puits sulcaux. C : Identification de tous les puits sulcaux sur le cerveau. D : Isolement du sillon temporal supérieur dans l’atlas de Destrieux. E : Identification des puits sulcaux sur le sillon temporal supérieur uniquement.

Enfin, nous obtenons le nombre de puits sulcaux pour le STS gauche et droit pour chaque sujet. Le nombre de puits peut varier en fonction de la morphologie du sillon temporal supérieur de chaque sujet (**Figure 15**).

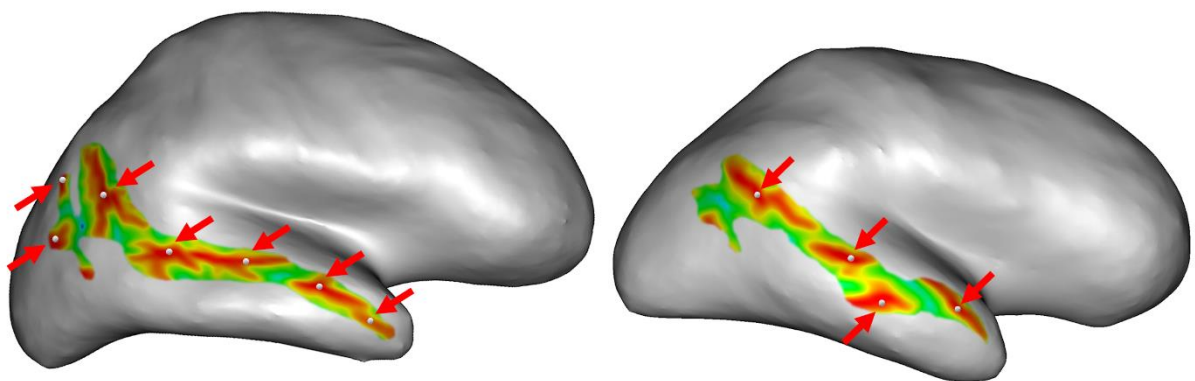


Figure 15 Illustrations de la variabilité interindividuelle dans la détection des puits sulcaux du sillon temporal supérieur. Le sillon temporal supérieur est représenté en couleur sur la surface « inflated ». Les régions rouges représentent les régions les plus profondes du sillon. La sphère blanche représente les puits sulcaux qui ont été détectés.

VI.2.5 Analyses Statistiques

Les différences démographiques ont été examinées avec les tests de CHI^2 pour les proportions d'hommes et de droitiers, ou avec les tests de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel RStudio Version (3.5.2) (<https://rstudio.com/>).

Après avoir vérifié l'absence de relation entre le sexe et l'âge, et le nombre de puits sulcal, les distributions du nombre de puits sulcal dans le STS de chaque hémisphère ont été comparées entre TVS et SZ_AVH+ en utilisant les tests exacts de Fisher (non paramétriques).

VI.3 Résultats

VI.3.1 Résultats des analyses démographiques

Le groupe de patients était composé de 53 personnes, 32 hommes et 21 femmes, dont 44 étaient droitiers. Leur âge moyen était de 37,2 ans (sd = 9,1). Le groupe témoin était composé de 100 personnes, 59 hommes et 41 femmes, dont 88 droitiers. Leur âge moyen était de 34,8 ans (sd = 9,7). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'âge, le sexe et le fait d'être droitier. Pour les patients, la durée moyenne de la maladie était de 11,7 ans (sd = 7,4), et la dose équivalente de chlorpromazine était de 465,7 mg par jour (SD = 363,6). Le score moyen de l'item P3 hallucination de la PANSS pour les patients était de 3,8 (sd = 1,9). Pour le PANSS positive, négative, générale et totale, les scores moyens étaient dans cet ordre : 15,5 (sd = 5,7) ; 17,6 (sd = 6,4) ; 30,1 (sd = 7,6) et 63,2 (sd = 15,9).

VI.3.2 Analyse des puits sulcaux

La distribution des puits dans le STS gauche différait significativement entre les groupes TVS et SZ_AVH+ ($p = 0,05$, test exact de Fisher) (**Figure 16**). Cette différence est due au fait que la proportion de sujets présentant plus de 5 puits était plus élevée chez les TVS que chez les patients SZ_AVH+ (respectivement 31 % contre 18,87 %), tandis que la proportion de 3 puits était plus élevée chez les patients SZ_AVH+ que chez les TVS (respectivement 15,09 % contre 6,00 %). Il n'y avait pas de différence significative dans la distribution des puits entre les deux groupes dans le STS droit.

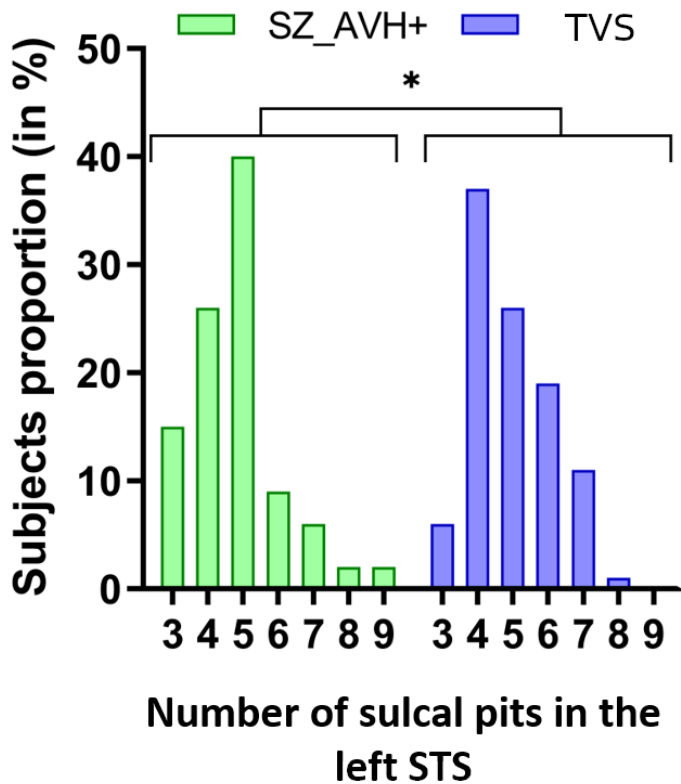


Figure 16 : Distribution du nombre de puits dans le sillon temporal supérieur gauche (STS). Ce graphique représente les proportions de sujets présentant un nombre donné de puits sulcaux dans le STS gauche (entre 2 et 9 puits). Dans l'hémisphère gauche, les distributions du nombre de puits diffèrent significativement entre les contrôles sains (TVS) et les patients atteints de schizophrénie avec hallucinations auditives verbales passées ou présentes (SZ_AVH+) ($p = 0,05$, test exact de Fisher).

VI.4 Discussion

Cette étude est la première à rapporter des variations dans la configuration des puits sulcaux dans le sillon temporal supérieur gauche (STS) chez des patients schizophrènes présentant ou ayant présenté des hallucinations auditives verbales au cours de leur vie (SZ_AVH+).

L'analyse des puits sulcaux suggère que par rapport aux TVS, les patients SZ_AVH+ présentent un modèle morphologique atypique avec une gyrification moins complexe. Par rapport aux patients SZ_AVH+, une plus grande proportion de TVS présentait plus de cinq puits sulcaux dans le STS gauche, 5 représentant la valeur médiane (SZ_AVH+ : 19 % vs TVS : 31 %, $p = 0,05$). De plus, toujours dans l'hémisphère gauche, la proportion de sujets présentant 3 puits (3 étant le nombre minimum de puits trouvés dans le sillon) était 2,5 fois plus élevée chez les patients SZ_AVH+ que chez les TVS (SZ_AVH+ : 15 % vs TVS : 6 %). Ces résultats sont cohérents avec l'hypogyrification précédemment observée chez les patients AVH+ atteints de schizophrénie (Palaniyappan and Liddle, 2012).

La littérature suggère que les puits sulcaux sont les premiers repères établis lors du pliage cortical, et qu'ils sont influencés génétiquement (Le Guen et al., 2018; Lohmann et al., 2008). Par conséquent, cet indice est un indicateur du développement très précoce de la morphologie du cerveau, et probablement un biomarqueur d'une vulnérabilité génétique. Moins de puits sulcaux impliquent moins de « plis de passage », qui peuvent être définis comme des circonvolutions transversales au sein d'un sillon, qui relie les deux gyri bordant ce sillon. Un plus grand nombre de ces « plis de passage » indique la présence d'un plus grand nombre d'axones reliant les zones fonctionnelles de part et d'autre du sillon. Seul un processus très précoce peut avoir un impact sur la gyrification à ce stade précoce du développement, et donc être responsable d'une organisation particulière des sillons. Chez des patients atteints d'autisme qui est un trouble neurodéveloppemental, Brun et al. (Brun et al., 2016), en utilisant la même méthode, a mis en évidence une corrélation entre la profondeur des puits sulcaux dans l'aire de Broca et la sévérité des difficultés de communication sociale. Ces résultats nous amènent à suggérer un mécanisme similaire chez les patients schizophrènes présentant des hallucinations auditives et à soutenir un processus neurodéveloppemental chez les patients présentant des hallucinations verbales auditives.

Cette étude présente certaines limites. Tout d'abord, cette étude n'a investigué qu'une région, le sillon temporal supérieur connu pour être impliqué dans le langage et les AVHs, ce qui ne permet pas de conclure quant aux éventuelles modifications morphologiques présentes à d'autres endroits du cerveau. D'autres régions, notamment frontales, également impliquées dans le réseau du langage, devraient être explorées à l'avenir. Deuxièmement, la morphologie particulière du STS gauche trouvée dans notre échantillon ne peut pas être affirmée comme étant spécifique des hallucinations auditives puisque les résultats n'ont pas été comparés avec un groupe de patients qui n'a jamais eu d'hallucinations auditives au cours de leur vie. Un tel groupe est plus difficile à constituer en raison de la plus faible prévalence des patients n'ayant jamais présenté d'AVH au cours de leur vie (environ 30 % contre 70 % des patients souffrant d'AVH).

En conclusion, la présente étude fournit la première démonstration d'un pattern particulier de puits sulcaux dans le STS gauche chez des patients atteints de schizophrénie et d'AVHs. Cette caractéristique morphologique située dans ce sillon connu pour être impliqué dans le traitement du langage pourrait être à l'origine d'une vulnérabilité aux hallucinations

auditives verbales chez les patients atteints de schizophrénie. D'autres études sont nécessaires pour examiner l'importance de la contribution des puits sulcaux du STS dans la survenue des hallucinations auditives verbales. Réaliser une analyse globale des puits sulcaux en regardant leur organisation spatiale à la surface du cerveau entier permettrait d'appréhender encore mieux la morphologie des patterns cérébraux dans leur ensemble. C'est notamment ce que propose de faire l'étude suivante. Ainsi, grâce à cette vision plus large, il sera alors possible d'observer des caractéristiques morphologiques particulières chez une population de patients qui pourront être de potentiels biomarqueurs de la schizophrénie et des hallucinations auditives.

Étude n°

3

**ANALYSE DES
PATTERNS SULCAUX
CHEZ LE PATIENT
ATTEINT DE
SCHIZOPHRENIE SELON
LA PRESENCE OU NON
D'HALLUCINATIONS
AUDITIVES**

Cette partie correspond à un article en cours de préparation : Lerosier B., Simon G., Takerkart S., Auzias., Dollfus S. Sulcal pattern analysis of hallucination symptoms in patients with schizophrenia.

VII. ÉTUDE N°3 : ANALYSE DES PATTERNS SULCAUX CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE SCHIZOPHRENIE SELON LA PRESENCE OU NON D'HALLUCINATIONS AUDITIVES

VII.1 Introduction

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique caractérisée par divers symptômes parmi lesquels on retrouve de manière prépondérante les hallucinations auditives verbales (AVH). Elle débute généralement chez le jeune adulte entre 15 et 24 ans (Messias et al., 2007). Les mécanismes sous-jacents de cette pathologie et des hallucinations auditives restent grandement incompris. Néanmoins, quelques résultats portant sur la morphologie des sillons cérébraux dans la schizophrénie et plus particulièrement chez les patients ayant des AVHs ont suscité un intérêt croissant dans la caractérisation de la physiopathologie des AVHs dans la schizophrénie (Cachia et al., 2008; Garrison et al., 2019; Plaze et al., 2011; Rollins et al., 2020). Partant du principe que les patterns sulcaux sont établis précocement aux cours du développement cérébral et restent relativement stables au cours de la vie (Meng et al., 2014), ils sont une cible de choix à étudier pour mettre en évidence des facteurs de risque précoces pour les hallucinations.

Dans la littérature, des particularités du sillon temporal supérieur (STS) sont retrouvées chez des patients schizophrènes ayant des hallucinations auditives (SZ_AVH+). Ce sillon est impliqué dans plusieurs fonctions perceptives et cognitives (Specht and Wigglesworth, 2018). De manière intéressante c'est en profondeur de ce sillon, dans une partie plutôt centrale du STS, que l'on retrouve une aire fonctionnelle dédiée à la détection de la voix humaine (Belin et al., 2000) et aussi particulièrement impliquée dans la perception des mots (Specht and Reul, 2003). C'est également dans cette région qu'une asymétrie interhémisphérique de profondeur a été mise en évidence entre les deux STS (Leroy et al., 2015). Cette asymétrie serait même, selon les auteurs, un marqueur spécifique du cerveau humain où la profondeur du STS droit est plus importante que la profondeur du STS gauche. Or, une moindre profondeur sulcale dans le STS droit a été démontrée chez une population de patients SZ_AVH+ par rapport à un groupe de témoins volontaire sains (TVS) (Rollins et al., 2020). De

plus les chercheurs ont souligné que le sillon de ces patients SZ_AVH+ avait tendance à être moins arqué comparé à des patients SZ_AVH- et des TVS. Ce résultat suggère donc qu'une organisation particulière du cerveau à un stade précoce de développement peut induire plus tard dans la vie une émergence d'hallucinations auditives chez des patients atteints de schizophrénie. Une autre étude met aussi en exergue une conformation différente du STS droit chez des patients atteints de schizophrénie par rapport à des sujets sains (Plaze et al., 2011). En effet, la position du barycentre du STS se retrouve décalée chez les patients comparés à celle des TVS. Cependant, ce déplacement se fait de manière inverse en fonction du type d'hallucination auditive rencontré chez le patient. Par rapport aux TVS, un déplacement antérieur du barycentre caractérise les patients ayant des hallucinations auditives internes (ou psychiques) tandis qu'un déplacement postérieur est retrouvé chez les patients ayant des hallucinations externes (ou acoustico-verbales). Ces résultats font ressortir là encore une relation entre la conformation du STS et de potentiels défauts de fonctionnement du réseau de l'audition. Récemment, la littérature semble appuyer le fait que la morphologie du sillon paracingulaire peut aussi avoir un impact sur les hallucinations auditives dans la schizophrénie. Cette région complexe renferme une variété de fonctions différentes parmi lesquelles on retrouve la détection de la réalité permettant de distinguer un stimulus autogénéré d'un stimulus externe (Buda et al., 2011). Il a également été suggéré que la longueur du sillon paracingulaire de manière bilatérale est associée aux hallucinations (Garrison et al., 2015). Cette étude montre dans la population de patients SZ_AVH+ que la longueur du sillon paracingulaire présente une réduction moyenne de 19,2 mm par rapport aux patients SZ_AVH- et de 29,2 mm par rapport à des sujets sains. Cela met en évidence une organisation morphologique précoce chez ces patients pouvant mener à un défaut de fonctionnement des réseaux présents dans cette région. Ce résultat a par la suite été répliqué par d'autres études (Perret et al., 2021; Powers et al., 2020; Rollins et al., 2020).

D'un autre côté, l'index de gyrification permet de mesurer le degré de gyrification à la surface du cerveau. Bien que les principales études présentent quelques variations dans la localisation des régions affectées par une diminution de la gyrification, elles tendent à montrer une altération principalement frontale et temporale chez les patients atteints de schizophrénie (Nesvåg et al., 2014; Palaniyappan and Liddle, 2012). Les études portant spécifiquement sur la gyrification chez les patients SZ_AVH+ permettent d'identifier plus

précisément les régions pouvant être à l'origine de ce symptôme. Les patients SZ_AVH+ ont ou présentent une hypogyrfication dans la région de Broca par rapport à des témoins volontaires sains, mais aussi par rapport à des sujets SZ_AVH- (Kubera et al., 2018). Garrison et ses collaborateurs montrent quant à eux une hypogyrfication dans la région du cortex préfrontal médian chez les patients SZ_AVH+ par rapport aux patients SZ_AVH-. Cela met donc en évidence l'implication de ces régions dans le processus hallucinatoire.

L'ensemble de ces études évaluent la morphologie des sillons en utilisant des techniques faisant intervenir un seul et unique paramètre (ex. longueur du sillon, profondeur du sillon, courbure du sillon, ou Index de gyrfication). La morphologie sulcale globale n'est donc pas évaluée dans son ensemble. Ce faisant, ces techniques ne permettent pas l'étude de plusieurs paramètres à l'intérieur d'un seul modèle contrairement à la technique d'analyse novatrice utilisée dans notre étude. La technique Structural Graph Based Morphometry (SGBM) adopte les puits sulcaux comme points de repère morphologiques au sein des sillons (Auzias et al., 2015; Takerkart et al., 2017). Les puits sulcaux sont des repères anatomiques qui correspondent aux endroits présentant un maximum de profondeur au sein du sillon. De par leur mise en place précoce sous influence génétique et leur stabilité sur le long terme (Im and Grant, 2019), leur étude présente un intérêt indéniable pour comprendre la physiopathologie des hallucinations auditives et l'implication des processus précoces à l'œuvre. En formant des graphes à partir des différents puits sulcaux détectés dans les sillons, les patterns sulcaux globaux pourront être analysés. Cette technique permet d'analyser la position des sillons les uns par rapport aux autres dans un modèle global. De plus ces graphes renferment des indices sur le nombre de puits, la distance entre chacun d'eux, mais aussi leur profondeur. L'ensemble de ces paramètres seront donc analysés en même temps au sein d'un modèle global et unique.

Cette étude comporte plusieurs objectifs dans la mesure où cette technique d'analyse est appliquée pour la première fois à une population de patients atteints de schizophrénie. Nous allons donc chercher à identifier dans un premier temps de potentielles différences de pattern entre les patients souffrant de schizophrénie et des témoins volontaires sains. Dans un second temps, l'objectif est de mettre en évidence des particularités de pattern sulcal chez des patients en fonction de leur statut hallucinatoire. Nous émettons l'hypothèse d'une conformation sulcale particulière chez les patients atteints de schizophrénie principalement

dans les régions frontales et temporales qui correspondent aux régions les plus souvent affectées dans cette pathologie. En ce qui concerne les patients ayant des hallucinations auditives verbales, nous émettons l'hypothèse de modifications de pattern sulcal plus marquées dans le sillon temporal supérieur, le cortex préfrontal médian ou encore le gyrus frontal inférieur.

VII.2 Matériel et Méthode

VII.2.1 Participants

La population utilisée dans cette étude est la même que celle utilisée dans l'étude n°1 (**cf. V.2 Matériel et Méthode**). Pour rappel, un total de 73 patients atteints de schizophrénie basé sur les critères du DSM-IV-R et 100 témoins volontaires sains ont été utilisés dans cette étude. L'ensemble des données portant sur les participants provient des protocoles de recherche menée par notre laboratoire entre 2007 et 2018. Les patients ont été divisés en 2 groupes différents en fonction de leurs antécédents d'hallucinations auditives au cours de leur vie. En se basant sur l'item 6A de la Mini International Neuropsychiatric Interview (« Vous est-il déjà arrivé d'entendre des choses que d'autres personnes ne pouvaient pas entendre comme des voix ? »), 20 patients sans aucun antécédent d'hallucination auditive au cours de leur vie ont été classés dans le groupe SZ_AVH-. Le second groupe est constitué des 53 patients ayant déjà éprouvé des hallucinations auditives au cours de leur vie (SZ_AVH+). Parmi ces 53 patients, 33 présentaient des hallucinations auditives au moment de leur inclusion à un protocole. (**cf. Tableau 6**)

VII.2.1 Évaluations cliniques

La Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay, 1991) a été soumise à l'ensemble des patients afin de tester la sévérité de la pathologie. Chez les patients présentant des hallucinations auditives au moment de leur protocole, l'échelle Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS) (Hoffman et al., 2003) leur a été présentée afin d'évaluer de manière plus précise leurs hallucinations. (**cf. Tableau 6**)

Tableau 6 Tableau démographique des participants

Caractéristiques	SZ_AVH+		SZ_AVH-		TVS		$\chi^2/F/W$	p
	n = 53		n = 20		n = 100			
% Homme	60,38		80,00		59,00		$\chi^2 = 3,185$	0,203
% Droitier	83,02		75,00		88,00		$\chi^2 = 2,434$	0,296
	Moyenne	sd	Moyenne	sd	Moyenne	sd		
Âge en années	37,17	9,11	36,35	8,35	34,82	9,699	F = 1,139	0,323
Durée de maladie (années)	11,74	7,39	12,30	7,79	N/A	N/A	W = 555,5	0,757
Dose Equivalent Chlorpromazine (mg/j.)	465,72	363,59	284,25	225,44	N/A	N/A	W = 314,5	0,008
PANSS								
P3 (Hallucinations)	3,83	1,89	1,15	0,49	N/A	N/A	W = 156,5	<,001
Positive	15,55	5,65	10,45	4,25	N/A	N/A	W = 247,5	<,001
Négative	17,62	6,42	14,30	5,81	N/A	N/A	W = 367,5	0,045
Général	30,06	7,57	26,50	6,79	N/A	N/A	W = 358,5	0,034
Totale	63,23	15,94	51,00	12,91	N/A	N/A	W = 281,0	0,002
AHRS	19,78	11,80	-	-	N/A	N/A	-	-

VII.2.2 Séquence IRM et prétraitements

Afin de pouvoir utiliser la technique d'analyse SGBM, une imagerie cérébrale T1 est nécessaire. De manière identique aux deux études précédentes, les données de neuro-imagerie ont été acquises à l'aide d'une IRM 3 Tesla (Intera Achieva 3T Quasar Dual camera, Philips Medical System) au centre d'imagerie biomédicale Cyceron à Caen, France. Au cours de cette étude, nous avons utilisé une séquence morphologique pondérée en T1 (3D T1 TFE ; taille de la matrice : 256 × 256 voxels avec 180 sections contiguës, TR = 20 ms, TE = 4,6 ms, TI = 800 ms, Flip angle = 10°, FOV = 256 mm, et résolution = 1 mm³ isotrope).

Comme pour les précédentes études, des reconstructions corticales ont été générées à l'aide de Freesurfer 6.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all/>) pour les données IRM. Les détails techniques de ces procédures ont été décrits précédemment (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999; Fischl and Dale, 2000). Les données morphométriques ont été produites à l'aide du flux de traitement par défaut de FreeSurfer (recon-all), qui comprend brièvement, l'élimination des tissus non cérébraux, la transformation automatisée de

Talairach, la normalisation de l'intensité des voxels, et la segmentation des structures volumétriques de la matière blanche sous-corticale et de la matière grise profonde. Après le processus de reconstruction, toutes les données recueillies ont été vérifiées visuellement et corrigées manuellement si nécessaire.

VII.2.3 Détection des puits sulcaux

L'étape de la détection des puits sulcaux est détaillée dans Auzias et al., (2015). Afin d'extraire les puits sulcaux, les reconstructions corticales issues de FreeSurfer sont utilisées. La suite du pipeline est réalisée à l'aide du logiciel BrainVisa (Version 4.5). La profondeur sulcale est mesurée sur l'ensemble du cerveau en utilisant la méthode de « depth potential fonction » (DPF) décrite précédemment par (Boucher et al., 2009). Cette technique estime la profondeur sulcale grâce aux informations de convexité du cerveau. À chaque voxel correspond alors une valeur de profondeur. Ensuite, un algorithme de *watershed* est appliqué sur le cerveau afin d'identifier des bassins sulcaux. C'est à l'intérieur de ces bassins que sont localisés les puits sulcaux. Plusieurs paramètres sont pris en compte pour déterminer la présence d'un puits sulcal. La distance entre deux puits, la taille du bassin, et la hauteur du « mur » entre deux puits. Durant l'application de l'algorithme de watershed, si deux puits potentiels sont distants de moins de 20 mm et que la crête qui les sépare est inférieure à 1,5 mm de hauteur alors les deux puits sont fusionnés. Seul le puits le plus profond entre les deux est préservé et indiqué comme étant un puits sulcal. À la fin de la procédure de watershed, si la surface d'un bassin est inférieure à 50 mm² alors ce bassin se retrouve fusionné avec son bassin voisin avec lequel il partage sa frontière la plus longue. C'est ainsi que sont identifiés définitivement les puits sulcaux présents en profondeurs des sillons. Un nombre différent de puits sulcaux peut être retrouvé chez les participants à la surface de leur cerveau.

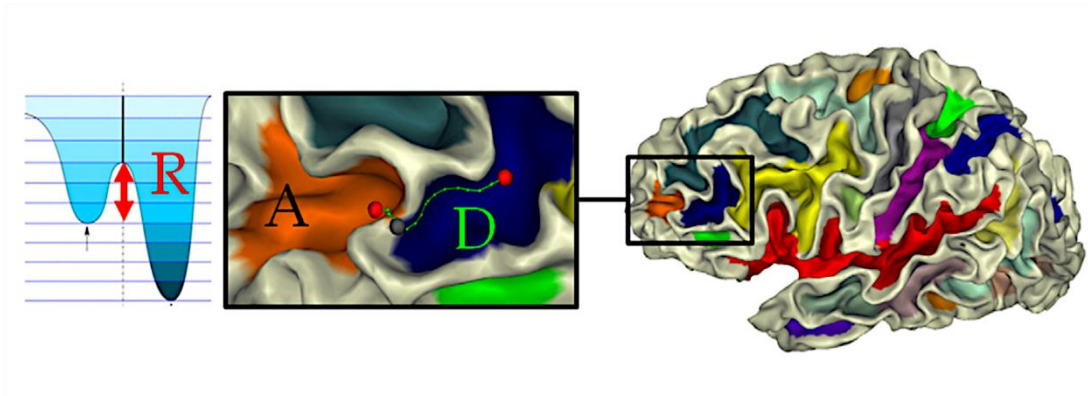


Figure 17 Illustration des paramètres impliqués dans la procédure de détection des puits sulcaux. A : Représente l'aire du plus petit bassin sulcal ; R : Représente la hauteur de la crête entre les deux bassins sulcaux ; D : Représente la distance entre les deux puits sulcaux désignés par les sphères rouges. Figure extraite de l'article « *Deep sulcal landmarks: Algorithmic and conceptual improvements in the definition and extraction of sulcal pits* » Auzias et al., 2015 NeuroImage

VII.2.4 Construction des graphes

À ce stade de l'analyse, les puits sulcaux sont détectés chez l'ensemble des sujets et recalés dans un espace commun sphérique (*cf. Figure 18-A*). Un maillage complet de cet espace commun sphérique est créé à l'aide de 2500 points distribués de manière pseudoégale (*cf. Figure 18-B*). La morphologie du pattern est alors évaluée en chacun des 2500 points formant le maillage de l'espace commun. Dans un rayon de 70 mm autour d'un point de référence, les différents puits sulcaux présents vont alors servir de nœud pour construire un graphe (*cf. Figure 18-C*). Les graphes représentent donc des sous-groupes de puits qui sont reliés entre eux à un endroit donné. Grâce à la méthode de searchlight, qui se déplace de proche en proche sur chacun des 2500 points formant le maillage de la sphère, une valeur statistique est alors donnée à chacun de ces points en fonction de la conformation du graphe construit autour de lui.

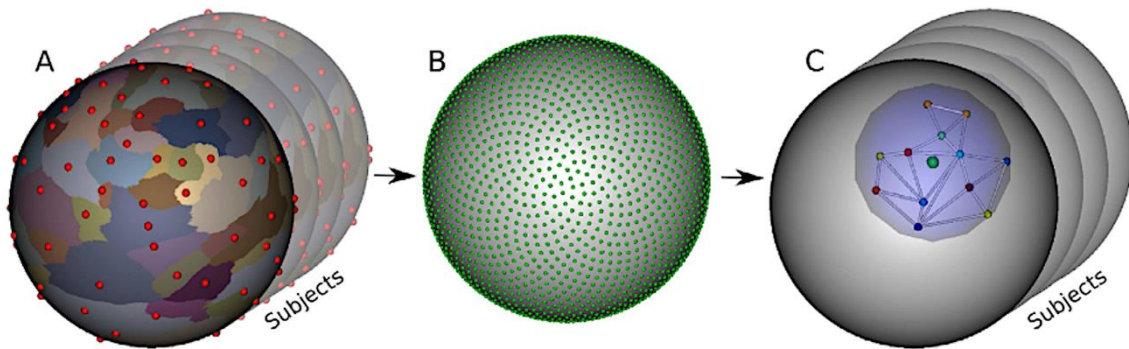


Figure 18 Illustration du processus searchlight basé sur les puits sulcaux. A : Les bassins et les puits sulcaux d'un sujet sont détectés et projetés dans un espace sphérique commun. B : Un maillage de cet espace commun est réalisé grâce à une distribution pseudoégale de points. C : Dans un rayon de 70 mm² autour d'un point de ce maillage (représenté en vert au centre de la sphère bleu de 70 mm de rayon) est construit un graphe reliant l'ensemble des puits sulcaux présents. Figure extraite de article « **Structural graph-based morphometry: A multiscale searchlight framework based on sulcal pits** » Takerkart et al., 2017 *Medical Image Analysis*

Le nombre de puits formant un graphe peut alors être différent entre les participants (**cf. Figure 19**). Il s'agit du premier paramètre encodé dans la structure du graphe. Les arêtes des graphes représentent le niveau de proximité entre différents puits sulcaux. Cela donne donc une seconde information traduisant la conformation du pattern sulcal exploré. À cela viennent s'ajouter deux autres paramètres permettant de caractériser la morphologie cérébrale à une localisation donnée. Il y a tout d'abord les coordonnées de chaque puits dans un espace référentiel commun qui donne une troisième information sur la conformation. Enfin pour terminer, la valeur de profondeur est prise en compte pour chaque puits venant ainsi apporter le dernier paramètre qui caractérise la configuration morphologique. Le pattern sulcal est alors caractérisé par quatre paramètres qui sont le nombre de puits, la distance entre chacun d'eux, leurs coordonnées et leur profondeur.

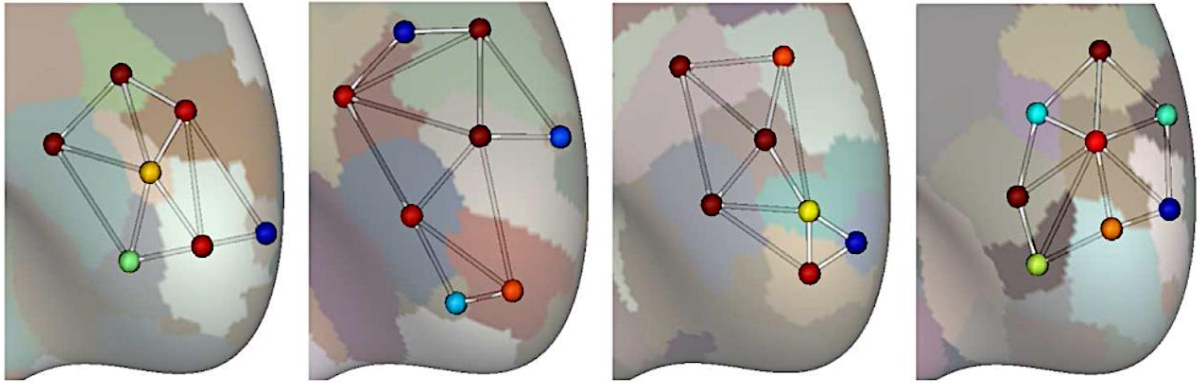


Figure 19 Exemple de graphes de puits sulcaux dans le lobe frontal droit pour 4 sujets différents. Chaque nœud (représenté par une sphère colorée) correspond à un puits sulcal. La couleur du nœud code la profondeur du puits sulcal du bleu (peu profond) au rouge (très profond). Les coordonnées de chaque puits sont aussi encodées dans ces graphes. Les arêtes reliant les différents nœuds encodent quant à elles les informations concernant l'éloignement des puits sulcaux les uns par rapport aux autres. Figure extraite de l'article « **Structural graph-based morphometry: A multiscale searchlight framework based on sulcal pits** » Takerkart et al., 2017 *Medical Image Analysis*

VII.2.5 Statistiques

La similarité entre les graphes est mesurée à l'aide d'un noyau de graphe. Un noyau de graphe est une fonction permettant de mesurer la similarité entre deux graphes en travaillant directement sur des graphes sans avoir besoin d'extraire les valeurs des nœuds qui les composent. Dans le cas présent, le noyau de graphe est composé de trois sous-noyaux spécialisés dans le calcul d'un paramètre. Le premier sous-noyau compare les informations topologiques, le second les informations concernant les coordonnées des puits sulcaux, et le dernier compare les informations à propos de la profondeur des puits. Le noyau de graphe global est donc calculé grâce à la combinaison de l'ensemble de ces 3 sous-noyaux de graphe. Pour chaque point de l'espace sphérique commun est calculé un taux de classification. Nous avons effectué pour ce taux de classification les comparaisons suivantes : SZ vs TVS ; et SZ_AVH+ vs SZ_AVH-. Le seuil de signification défini était $p < 0,05$.

VII.3 Résultats

VII.3.1 Caractéristique de la population

Dans le Tableau 6, les caractéristiques des participants sont exposées. Comme la distribution normale des données n'est pas respectée pour la durée de la maladie, la dose équivalente de chlorpromazine et l'ensemble des valeurs concernant la PANSS, les analyses statistiques ont été réalisées avec des tests non paramétriques de Mann-Whitney. Comme indiqué, des différences significatives entre les deux groupes de patients ont été retrouvées pour la dose équivalente chlorpromazine, l'item P3 de la PANSS, ainsi que la PANSS positive, négative, générale et totale.

VII.3.2 Différences suivant le diagnostic (SZ vs TVS)

La technique Structural Graph-Based Morphometry (SGBM) a permis de détecter 2 clusters dans lesquels le pattern morphologique dessiné par les puits sulcaux sont différent entre les patients atteints de schizophrénie (SZ) et les Témoins Volontaires Sains (TVS). Le cluster A, présent dans l'hémisphère gauche, est très étendu puisqu'il comprend 123 points du searchlight. L'atlas de Destrieux permet de mettre en évidence que ce cluster est centré sur le gyrus frontal moyen. Cependant, il s'étend aussi au gyrus frontal supérieur, au gyrus précentral ainsi qu'aux sillons frontal supérieur, moyen et inférieur et pour finir au sillon précentral (**Figure 20 ; Hémisphère gauche**). Le cluster B est quant à lui présent dans l'hémisphère droit. Il est plus étendu que le cluster A et comporte 168 points du searchlight. Il est centré sur le gyrus postcentral et le sillon central et s'étend aux régions du gyrus angulaire, du gyrus précentral et du gyrus pariétal supérieur, mais aussi dans le sillon postcentral et intrapariétal (**Figure 20 ; Hémisphère droit**).

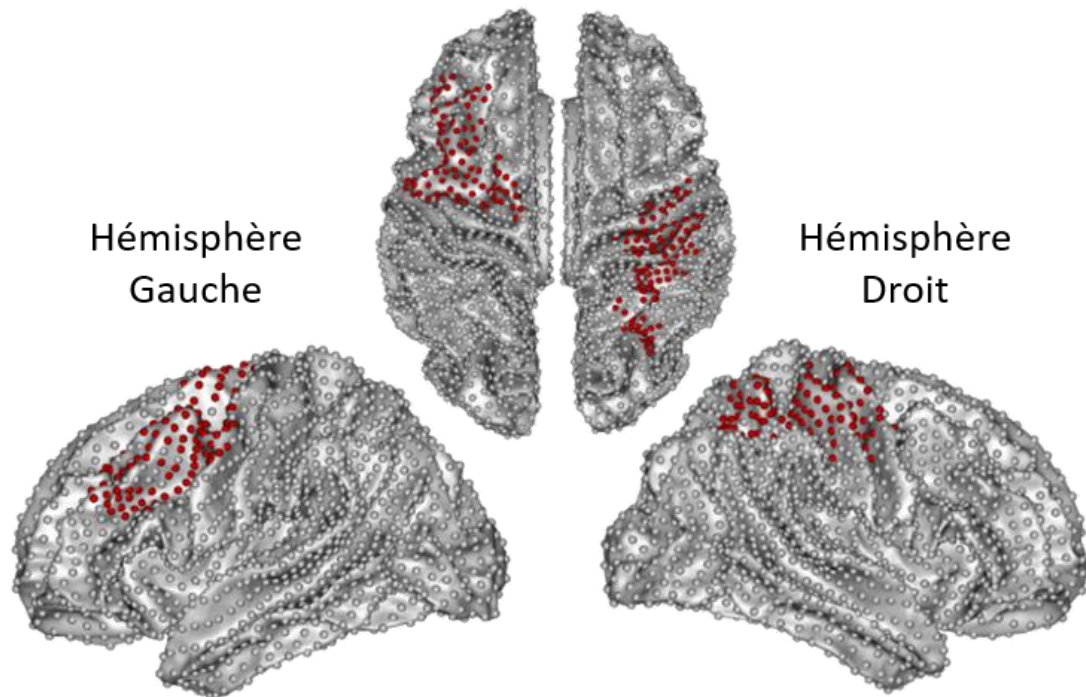


Figure 20 Résultats de l'analyse SGBM pour la comparaison entre les patients atteints de schizophrénie et les témoins volontaires sains. Les sphères colorées en rouge représentent les régions où le pattern sulcal est différent entre les deux groupes. ($p < 0,05$). Les régions cérébrales incluses dans le cluster de l'hémisphère gauche sont : le gyrus frontal supérieur & moyen, le gyrus précentral ainsi que les sillons frontaux supérieur, moyen et inférieur et le sillon précentral. Concernant l'hémisphère droit, les régions cérébrales incluses dans le cluster sont le gyrus angulaire, le gyrus pariétal supérieur, ainsi que les gyri pré et post centraux, mais aussi le sillon central, post central et intrapariétal.

VII.3.3 Différences en fonction de la symptomatologie (SZ_AVH+ vs SZ_AVH-)

Un seul et unique cluster est mis en évidence par le pipeline d'analyse SGBM montrant qu'il existe des différences de morphologie entre les patients SZ_AVH+ et les SZ_AVH-. Ce cluster s'étend sur 183 points du searchlight dans l'hémisphère droit. Il inclut les régions du gyrus fronto-marginal, du gyrus fronto-polaire, le gyrus frontal inférieur (pars triangularis), le gyrus frontal supérieur et moyen ainsi que le gyrus orbitaire. Il englobe aussi les sillons frontaux supérieur, moyen et inférieur, le rameau horizontal du segment antérieur du sillon latéral, le segment supérieur du sillon circulaire de l'insula et pour finir, le sillon frontal orbitaire (**Figure 21**).

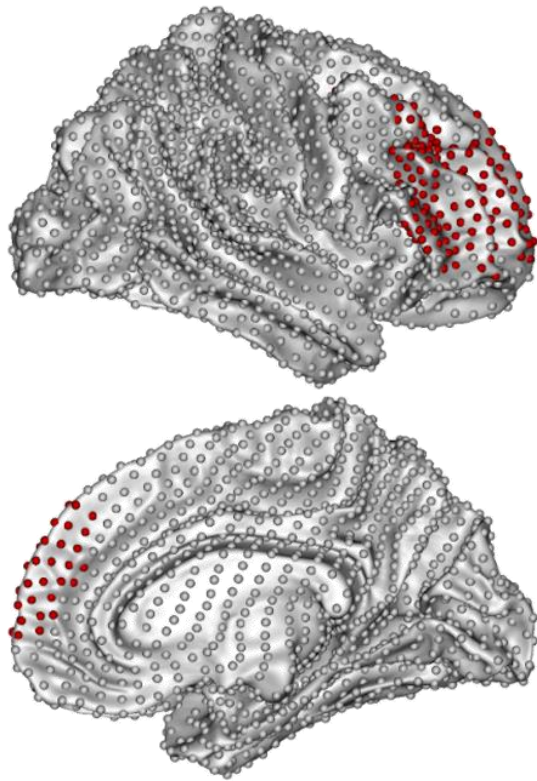


Figure 21 Résultats de l'analyse SGBM pour la comparaison entre les patients atteints de schizophrénie ayant déjà eu des hallucinations auditives SZ_AVH+ et les patients atteints de schizophrénie n'ayant jamais eu d'hallucination auditive SZ_AVH-. Les sphères colorées en rouge représentent les régions où le pattern sulcal est différent entre les deux groupes. ($p < 0,05$)

VII.4 Discussion

La technique d'analyse « Structural Graph-based morphometry » (SGBM) s'appuyant sur les caractéristiques morphologiques des puits sulcaux est à notre connaissance utilisée pour la première fois dans la schizophrénie. Les patients atteints de schizophrénie présentaient un pattern sulcal significativement différent des témoins volontaires sains dans la région frontale gauche ainsi que dans la région pariétale droite, suggérant une potentielle atteinte neurodéveloppementale précoce. Une différence significative de pattern sulcal, a également été mise en évidence entre les patients SZ_AVH+ et SZ_AVH- dans le cortex préfrontal droit. Cela suggère qu'une conformation morphologique particulière de cette région pourrait être impliquée dans la physiopathologie des hallucinations auditives verbales dans la schizophrénie.

La principale force de cette étude repose sur l'utilisation de l'outil de cartographie cérébrale « Structural Graph Based Morphometry » permettant de comparer les patterns

corticaux représentés par des graphes construits à partir des puits sulcaux. Ces puits sulcaux sont des repères anatomiques correspondant aux endroits les plus profonds d'un sillon. Ils présentent l'avantage d'être établis de manière précoce au cours du développement et de rester stables durant la vie (Meng et al., 2014). Cela permet donc d'obtenir une fenêtre d'observation sur le développement cérébral ayant eu lieu avant même la naissance. Le processus neurodéveloppemental menant à la gyrification peut alors être attesté à l'âge adulte chez les patients. La stabilité de ces points de repère leur confère un avantage indéniable par rapport à l'index de gyrification qui constitue actuellement la technique la plus courante dans l'analyse du repliement cortical, mais qui peut être influencé par l'âge (Madan, 2020). Une étude a montré qu'investiguer les puits sulcaux plutôt que le calcul de l'index de gyrification pourrait permettre de détecter des anomalies sulcales plus fines (Im et al., 2017). Les graphes, produits à partir de ces puits sulcaux, permettent de caractériser la morphologie ainsi que la topographie des patterns corticaux. Les quatre caractéristiques encodées de manière globale à l'intérieur de ces graphes rendent possible la détection de différences présentes dans le repliement cortical à différentes échelles entre plusieurs groupes de sujets. Les méthodes ayant pour but d'appréhender les caractéristiques du repliement cortical, comme l'index de gyrification (IG) ou la profondeur sulcale, ne permettent pas l'étude globale, morphologique et topologique des patterns corticaux. Cette technique SGBM, possède une approche globale qui permet la modélisation de la morphologie cérébrale sur l'ensemble du cerveau. Cette méthode permet d'une part d'éliminer les limitations apportées par les analyses se focalisant sur une région d'intérêt prédéfinie et d'autre part l'identification très fine de modifications de pattern sulcal à la surface du cerveau.

La morphologie cérébrale, investiguée à l'aide de la méthode SGBM, est significativement différente entre les patients atteints de schizophrénie (SZ) et les témoins volontaires sains (TVS). Les particularités morphologiques identifiées dans les régions frontales moyennes et supérieures gauches sont en accord avec ce qui est observé dans les études précédentes qui utilisent l'index local de gyrification. En effet, un index de gyrification dans le cortex péricentral latéral gauche est retrouvé plus faible chez les patients atteints de schizophrénie que chez des témoins volontaires sains (Nesvåg et al., 2014 ; Yan et al., 2019). Une diminution de l'index de gyrification dans un cluster moins étendu, mais centré sur les régions frontales supérieures et moyenne caudale a aussi été retrouvé, chez les patients,

attestant d'une hypogyrification (Palaniyappan and Liddle, 2012). Dans notre étude, des différences morphologiques entre les patients SZ et les TVS sont observées dans la région pariétale et postcentrale droite en accord avec une diminution de l'index de gyrification observée dans le gyrus postcentral (Yan et al., 2019). Néanmoins, le cluster mis en évidence dans l'étude citée s'étend sur la région frontale contrairement au cluster de cette étude qui s'étend sur la région pariétale. Ces caractéristiques morphologiques particulières pourraient constituer des atteintes précoces chez les patients et étayer l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie. Ce qui pourrait être à l'origine d'une mauvaise conformation des réseaux fonctionnels qui sous-tendent les fonctions cognitives telles que le langage ou encore la mémoire de travail.

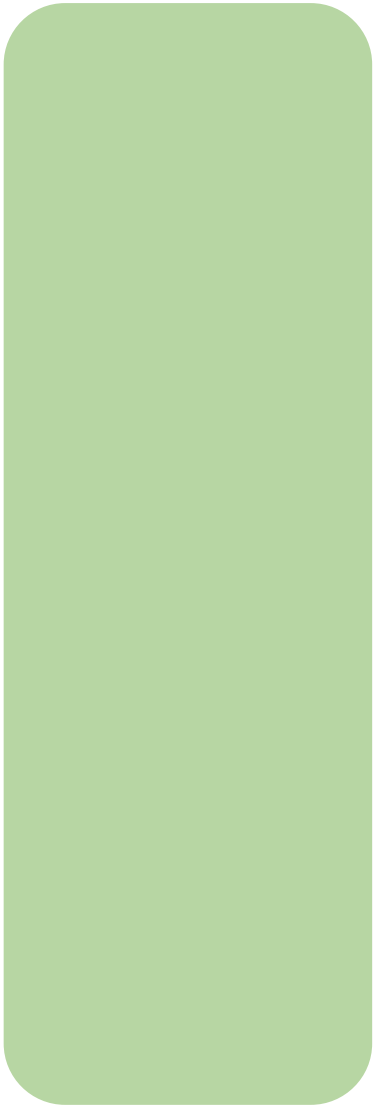
En revanche, nos résultats ne correspondent pas à certains résultats mis en évidence dans l'étude de Nesvag et al., qui est la seule à mettre en évidence une hypogyrification du cortex pariétal médian droit (Nesvåg et al., 2014). Il en est de même pour l'étude de Palaniyappan et al., qui montre une atteinte de la région de l'insula gauche (Palaniyappan and Liddle, 2012). Les inconsistances de localisation et de taille entre les régions mises en évidence pourraient être expliquées au moins en partie par l'âge des populations. L'âge des sujets influence l'index de gyrification ; or aucune de ces trois études citées jusqu'alors n'utilise de patients ayant le même âge. Notre étude utilise quant à elle les puits sulcaux qui sont des marqueurs stables. En effet, l'âge ne provoque pas de modifications des puits sulcaux. L'autre raison qui explique les différences notables entre tous ces travaux est que nous n'utilisons pas la même technique d'analyse. La SGBM nous permet de prendre en compte plusieurs paramètres d'étude au sein d'un seul et unique modèle. Cela favorise l'émergence de particularités morphologiques beaucoup plus fines pouvant être présentes à la surface du cerveau. Cette technique semble donc plus à même de permettre d'identifier un probable marqueur neurodéveloppemental de la schizophrénie localisée dans la partie caudale de la région frontale supérieure et moyenne gauche ainsi que dans la région pariétale et postcentrale droite. Cependant, cette particularité morphologique ne semble pas prendre la même forme suivant la présence ou non du trait hallucinatoire.

La comparaison de la morphologie sulcale entre les patients SZ_AVH+ et les patients SZ_AVH- a mis en évidence une différence significative dans le cortex préfrontal droit. La raison de cette différence pourrait provenir de la symptomatologie différente entre ces

patients. Une étude précédente, comparant les patients SZ_AVH+ aux patients SZ_AVH-, a rapporté que les patients SZ_AVH+ présentaient un index de gyrification plus faible dans la région homologue de l'aire de Broca à droite, mais aussi dans le cortex frontal moyen supérieur droit (Kubera et al., 2018). L'analyse menée par Garrison et al. met quant à elle en évidence un index de gyrification inférieur chez les patients SZ_AVH+ comparé aux SZ_AVH- dans le cortex préfrontal médian (Garrison et al., 2015). D'autres études ont démontré un raccourcissement de la longueur du sillon paracingulaire dans les deux hémisphères chez les patients SZ_AVH+ par rapport aux TVS (Garrison et al., 2015; Rollins et al., 2020). Ces quelques études semblent mettre en évidence une altération morphologique du cortex préfrontal médian, mais aussi latéral de l'hémisphère droit, ce que semble confirmer l'analyse SGBM menée ici. Cependant, ces résultats devront être investigués de manière plus poussée, car le groupe de patient SZ_AVH- possède un effectif faible (n=20). Répliquer ce résultat sur un échantillon plus important sera nécessaire avant de pouvoir conclure à une quelconque implication de ces régions dans la physiopathologie des hallucinations auditives. Des particularités de conformation sulcale dans ces régions impliquées dans la détection de la réalité (Subramaniam et al., 2012) pourraient donc être un marqueur trait des hallucinations auditives verbales.

Cette étude possède quelques limites. La première limitation concerne le nombre relativement faible de patients composant l'échantillon de patients schizophrènes n'ayant jamais eu d'hallucinations (n=20) par rapport aux deux autres groupes (n>50). Néanmoins, cette proportion de patients n'ayant aucun antécédent d'hallucinations auditives verbales est conforme aux données épidémiologiques. La seconde limite est qu'il n'est pas possible d'inclure des covariables dans le pipeline d'analyse SGBM comme l'âge, le genre ou la préférence manuelle, variables cependant qui ne différaient cependant pas entre les groupes.

En conclusion, cette étude confirme l'intérêt des investigations de la morphologie globale des patterns sulcaux. La multiplication des facteurs étudiés comme c'est le cas ici permet de mettre en évidence de manière globale sur cerveau entier des régions présentant des particularités morphologiques qui n'ont pas été rapportées dans la littérature. Des travaux méritent néanmoins d'être conduits notamment en vue de comprendre quel paramètre parmi la profondeur, le nombre de puits ou encore leur profondeur, influence le plus les différences de patterns morphologiques.



DISCUSSION GENERALE

VIII. DISCUSSION GENERALE

Le but de cette thèse était de mettre en évidence de potentiels biomarqueurs cérébraux des hallucinations auditives verbales dans la schizophrénie. De nombreuses études se sont concentrées par le passé à caractériser d'éventuelles particularités anatomiques chez les patients SZ_AVH+. Malheureusement, très peu d'entre elles ont essayé de mener une analyse incluant plusieurs paramètres d'étude au sein d'un même modèle et sur une même population. C'est pourquoi cette thèse repose sur une approche multiparamétrique et globale de la morphologie cérébrale et constitue une approche relativement nouvelle dans ce champ d'investigation.

VIII.1 Résumé

Dans la première partie de ce manuscrit, nous avons passé en revue les caractéristiques épidémiologiques de la schizophrénie (*cf. I*) avant de focaliser notre propos sur les hallucinations auditives dans cette pathologie (*cf. II*). Nous avons ensuite effectué un état de l'art sur les principales analyses morphométriques cérébrales portant sur les patients atteints de schizophrénie ayant des hallucinations (*cf. III*).

Afin d'identifier les atteintes cérébrales différentielles des patients SZ, SZ_AVH+ ou encore SZ_AVH-, nous avons étudié les modulations d'épaisseur corticale, technique relativement commune au sein de la communauté. Ainsi, nous avons alors pu mettre en évidence que les patients SZ présentent des anomalies d'épaisseur corticale semblables à celles observées dans la littérature validant ainsi notre population d'étude. Cependant, lorsque les patients sont séparés en fonction de leur expérience vis-à-vis des hallucinations, seuls les patients SZ_AVH+ ont exhibé une moindre épaisseur corticale vis-à-vis des témoins volontaires sains. Cela montre l'importance de séparer les patients en fonction de la symptomatologie lors des études d'analyse morphométriques. Pour finir, nous avons aussi montré l'implication de la région du sillon temporal supérieur où l'épaisseur corticale corrèle avec la sévérité de ce symptôme (*cf. Étude n°1 : Analyse des particularités corticales dans la schizophrénie*).

Après avoir montré ces résultats portant sur l'épaisseur corticale, nos analyses se sont portées sur l'étude des puits sulcaux qui représentent des marqueurs stables du processus de gyrification. Nous avons alors fait la démonstration d'un pattern particulier des puits sulcaux dans le STS gauche chez des patients SZ_AVH+, pouvant être à l'origine d'une vulnérabilité aux hallucinations auditives verbales (**cf. Étude n°2 : Les puits sulcaux du sillon temporal supérieur chez les patients schizophrènes ayant des hallucinations**).

Pour terminer, l'analyse multiparamétrique basée sur les puits sulcaux réalisée dans l'étude n°3 a permis de mettre en évidence plusieurs résultats. Les patients SZ présentaient un pattern sulcal significativement différent des TVS dans la région frontale gauche ainsi que dans la région pariétale droite. Une différence significative de pattern sulcal a également été mise en évidence entre les patients SZ_AVH+ et SZ_AVH- dans le cortex préfrontal droit et suggère une atteinte différentielle en fonction de l'expérience hallucinatoire au cours de la vie (**cf. Étude n°3 : Analyse des patterns sulcaux chez le patient atteint de schizophrénie selon la présence ou non d'hallucinations auditives**).

VIII.2 Conclusion et futures perspectives

Ce travail montre que les atteintes neuroanatomiques peuvent être multiples et variées chez les patients atteints de schizophrénie ayant éprouvé des hallucinations au cours de leur vie. Une morphologie sulcale particulière dans le sillon temporal supérieur gauche de ces patients peut se traduire par une topographie du fond du sillon plus plane avec un nombre moins important de plis de passage. Il convient de noter que ces plis de passages sont le reflet indirect de la connectivité cérébrale entre les régions environnantes. D'autre part, la région préfrontale droite, incluant notamment l'homologue de la région de Broca, exhibe une morphologie sulcale significativement différente entre les patients SZ_AVH+ et les SZ_AVH-. Il a été suggéré que cette région serait impliquée dans le traitement émotionnel du langage (Wildgruber et al., 2006). De plus, cette région est aussi activée durant la survenue d'hallucinations auditives verbales, et un défaut de synchronisation entre la région de Broca et son homologue à droite était associé à un contenu émotionnel négatif des AVHs (Sommer et al., 2008). En conséquence, il est possible que ces déficits de mise en place de la morphologie sulcale se déroulant in utero entraînent à des stades précoces une mauvaise conformation des faisceaux de fibre de matière blanche. Cela créerait inévitablement un

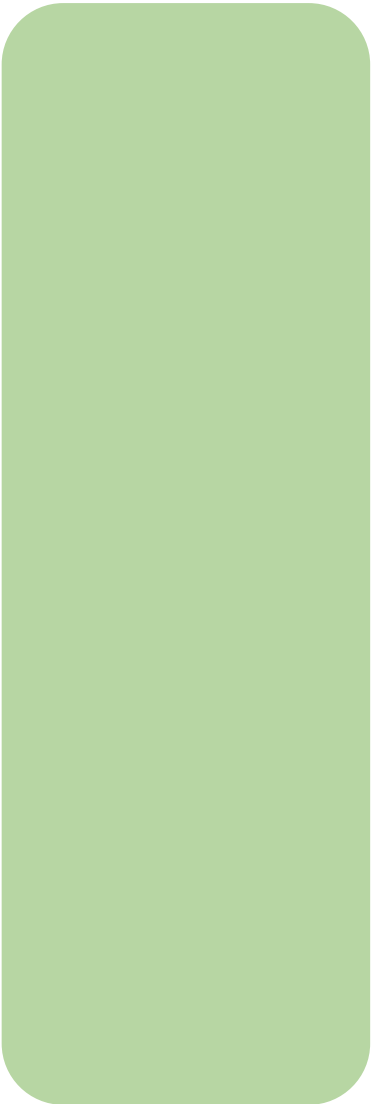
défaut de connectivité cérébrale pouvant être impliqué plus tardivement dans des processus physiopathologiques. Cependant, cette potentielle connectivité cérébrale altérée n'est pas le seul mécanisme à l'origine des hallucinations auditives verbales. Si tel était le cas, les hallucinations débuteraient très tôt au cours de la vie des patients et même dès l'enfance. D'autres facteurs sont donc probablement impliqués.

Le faisceau arqué relie les régions temporales aux régions frontales inférieures et a souvent été montré comme étant altéré chez les patients SZ_AVH+ (Abdul-Rahman et al., 2012; de Weijer et al., 2011; Psomiades et al., 2016). Ce faisceau arqué, à cause d'une mauvaise conformation précoce dans le STS, pourrait être établi de manière différente dès un âge précoce et ainsi avoir un impact sur les régions qu'il relie. Nos résultats montrent une épaisseur corticale plus faible dans les régions frontales inférieures et dans les régions temporales. Le défaut d'établissement précoce du faisceau de fibre de matière blanche provenant du gyrus préfrontal droit, mais aussi du sillon temporal gauche pourrait impliquer en cascade d'autres altérations. Il convient de noter que si les régions interconnectées présentent un défaut de fonctionnement et de communication alors la plasticité de cette région s'en retrouve amoindrie. En conséquence, cela pourrait mener à un élagage synaptique important dans ces régions lors de l'adolescence et favoriser l'émergence des premières hallucinations chez les patients. De plus, nous avons montré l'association entre l'épaisseur corticale et la sévérité des hallucinations.

Pour conclure, il semble illusoire d'appréhender un mécanisme aussi complexe que celui des hallucinations auditives en explorant seulement, un ou deux paramètres d'étude telle que l'épaisseur corticale ou encore l'index de gyrification. Pour comprendre ce phénomène dans sa globalité, il est indispensable de coupler un éventail important d'indices morphométriques et fonctionnels pour constater une vulnérabilité à la survenue de ces hallucinations auditives. Ainsi nos résultats tendraient à montrer que les anomalies de connectivité déjà relevées dans la littérature pourraient trouver leur origine dans une mauvaise conformation initiale de certaines régions. Les anomalies de connectivité cérébrale pourraient donc trouver leurs origines dans la mauvaise conformation sulcale de la région, elle-même sous influence génétique (Le Guen et al., 2018). Par conséquent, cela pourrait causer une cascade d'autres phénomènes plus tardifs comme l'amoindrissement de l'épaisseur corticale. Ces résultats marquent donc la forte implication de processus

neurodéveloppementaux dans l'apparition des hallucinations auditives verbales chez les patients atteints de schizophrénie.

Étant donnée la nature précoce et prédéterminée de la morphologie de la région cérébrale, nous ne pouvons pas réellement influencer sur cela. Néanmoins, il serait intéressant, dans de futures études, d'évaluer l'impact d'un travail de remédiation cognitive sur l'épaisseur corticale dans les régions frontales inférieures et temporales. Un entraînement cognitif a en effet induit une augmentation significative de l'épaisseur corticale dans les régions sollicitées par l'exercice proposé (Draganski et al., 2004; Woollett and Maguire, 2011). De plus, cette intervention aurait le bénéfice d'être non invasive et sans effet secondaire. Un suivi longitudinal permettrait d'évaluer les gains de matière grise dans ces régions et de mesurer l'effet de ces gains sur une potentielle amélioration des hallucinations auditives verbales.



ANNEXES

IX. ANNEXES

IX.1 Annexe n°1 : Publications scientifiques

The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences



Sulcal pits of the superior temporal sulcus in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations

Journal:	<i>The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Regular Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Lerosier, Baptiste; Université de Caen Normandie, ISTS EA 7466 Simon, Gregory; Université de Caen Basse-Normandie, ISTS EA 7466 Etard, Olivier; CHRU de Caen, explorations fonctionnelles; UNICAEN Takerkart, Sylvain; Institut de Neurosciences de la Timone Auzias, Guillaume; Institut de Neurosciences de la Timone Dollfus, Sonia; Université de Caen Basse-Normandie, ISTS, EA 4766; CHRU de Caen, Department of psychiatry
Keywords:	Schizophrenia - JNP1180, Imaging Techniques - JNP0690

SCHOLARONE™
Manuscripts

Abstract

Objective: Auditory verbal hallucinations (AVHs) are among the most common and disabling symptoms in schizophrenia. They involve the superior temporal sulcus (STS), which is associated with language processing, and specific STS morphology may reflect vulnerability to auditory hallucinations in schizophrenia. STS sulcal pits are the deepest points of the folds in this region and were investigated here as an anatomical landmark of AVHs.

Methods: This study included 53 patients with diagnosed schizophrenia and past or present AVHs, as well as 100 healthy control volunteers. All participants underwent a 3-T magnetic resonance imaging T1 brain scan, and sulcal pit differences were compared between the two groups.

Results: Compared with controls, patients with AVHs had a different distribution of the number of sulcal pits in the left STS, indicating a less complex morphological pattern ($p = 0.05$).

Conclusion: The association of STS sulcal morphology with AVH suggests the potential for involvement of an early neurodevelopmental process in this region in the pathophysiology of AVH in schizophrenia.

Cortical thickness and sulcal pits extraction in schizophrenia patients with auditory hallucinations

B. Lerosier^{1,2}; G. Simon^{1,2}; O. Etard^{2,3}; S. Takerkart⁴; G. Auzias⁴; Sonia Dollfus^{1,2,5}

¹ Normandie Univ, UNICAEN, ISTS, 14000 Caen, France
² GIP Cyceron, 14000 Caen, France
³ CHU de Caen, Service d'exploration neurologiques fonctionnelles, 14000 Caen, France
⁴ Institut de Neurosciences de la Timone UMR 7289, Aix-Marseille Université, 13005 Marseille, France
⁵ CHU de Caen, Service de Psychiatrie, 14000 Caen, France
 ✉ baptiste.lerosier@unicaen.fr



Introduction

Auditory hallucinations are the most common and invalidating symptom in schizophrenia, affecting more than 70% of patients. The Superior Temporal Sulcus (STS) is involved in the perception of the human voice (1), and several studies show its implication in Auditory verbal hallucinations (AVH) (2,3). Sulcal patterns in the white matter set up at a very early stage and are very stable over the life course (4). They are therefore a good method that reflects an early vulnerability, probably genetic. On the other hand, the variation of cortical thickness, is much more dynamic (5) and represents an interesting method for studying the environmental role in the maturation of the brain and in auditory hallucinations. **The aim of this study is therefore to determine whether verbal auditory hallucinations are associated with morphological changes of the superior temporal sulcus and in particular, whether it is possible to find anatomical markers of early and environmental risk factors.** Therefore we included patients with a proneness to hallucinate (AVH+), patients who have never hallucinated (AVH-) as well as healthy controls (HC)

Methods

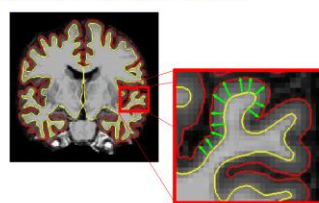
PARTICIPANTS

- 53 AVH+; 20 AVH-; 100HC
- Matched for Age, Gender, laterality and Education level
- The psychopathological state of schizophrenia patients was assessed by the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) and by the Auditory Hallucination Rating Scale (AHRs).

ACQUISITION AND PRE-PROCESSING

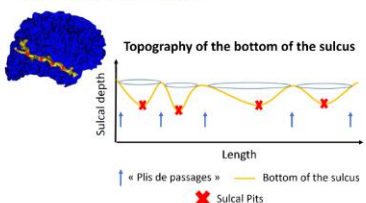
- 3T MRI (T1 sequence)
- Isotopic resolution of voxels of 1 mm³
- Pre-processing of anatomical data using Freesurfer (6)

CORTICAL THICKNESS MEASUREMENT



- Cortical thickness (CT) is the distance between the white matter surface and the grey matter surface. CT was measured over the entire brain for all our subjects.

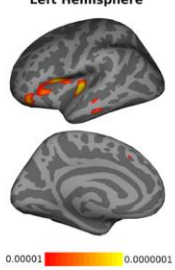
EXTRACTION OF SULCAL PITS



- A sulcal pit (SP) is the position with the maximum depth in the sulcus. Multiple SP can be identified in the same sulcus. They are identified on the white matter in the left and right STS in all subjects. (7)

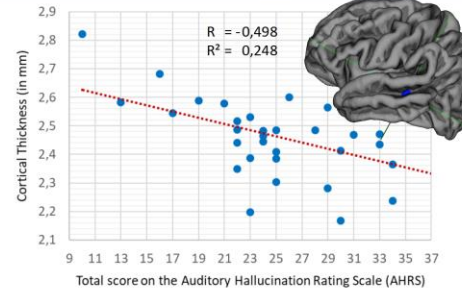
Results

Left Hemisphere



0.00001 █ 0.0000001
p

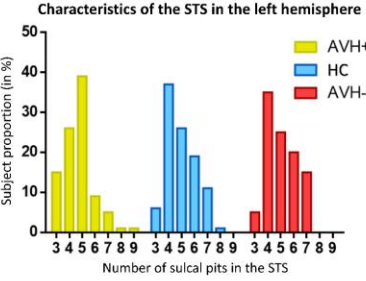
Thinner cortical thickness in AVH+ patients vs. HC, only in the left hemisphere.
p < 0.05 FDR Corrected



$R = -0,498$
 $R^2 = 0,248$

The more severe the auditory hallucinations are, the thinner the cortical thickness is, in this part of the STS (Talairach x,y,z =[-49;-41;-2], in blue on the brain illustration) in 33 patients with hallucinations 24h before the MRI session. *p* = 0.01 not corrected

Characteristics of the STS in the left hemisphere



A different distribution of the number of pits in the left STS is found in AVH+ patients compared to HC.
HC vs. AVH+ → Fischer test *p* = 0.05

Conclusions

- ✓ The results suggest that AVH+ patients compared to HC have a lower cortical thickness in the left STS, but also have a specific white matter pattern of the left STS.
- ✓ These results support the hypothesis that a particular morphology of the STS can be related with auditory hallucinations in schizophrenia patients.
- ✓ These changes in brain morphology, in STS in particular, might be predictive of the response of the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment. (8)

References

[1] Belin et al. (2000) Nature. 403: 309–312. [2] Linden et al. (2011) Cerebral Cortex. 21: 330–337. [3] Plaze et al. (2011) Schizophrenia Bulletin. 37: 212–221. [4] Cachia et al. (2016) Developmental Cognitive Neuroscience. 19: 122–127. [5] Woollett et al. (2011) Current Biology. 21: 2109–2114. [6] Fischl et al. (1999) Neuroimage. 9: 195–207. [7] Takerkart et al. (2017) Medical Image Analysis. 35: 32–45 [8] Nathou et al. (2015) Brain Stimulation. 8: 1162–1167.



IX.3 Annexe n°3 : Critères diagnostiques de la schizophrénie dans la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, et des troubles psychiatriques (DSM-5)

Symptomatologie principale :

A. Au moins deux des éléments parmi les cinq suivants, doivent être présents pendant une partie significative du temps au cours d'une période d'un mois. L'un de ces deux éléments doit être (1), (2) ou (3) :

1. Délires.
2. Hallucinations.
3. Discours désorganisé (par exemple, déraillement fréquent ou incohérence).
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
5. Symptômes négatifs (par exemple, expression émotionnelle diminuée ou avolition).

Niveau de fonctionnement social :

B. Pendant une partie importante du temps écoulé depuis l'apparition de la perturbation, le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines majeurs, tels que le travail, les relations interpersonnelles ou l'autonomie, est nettement inférieur au niveau atteint avant l'apparition de la perturbation (ou, lorsque l'apparition de la perturbation a lieu pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau attendu de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'est pas atteint).

Durée de signes cliniques :

C. Les signes continus de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit inclure au moins 1 mois de symptômes (ou moins si le traitement est réussi) qui répondent au critère A (c'est-à-dire des symptômes en phase active) et peut inclure des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plusieurs symptômes énumérés dans le critère A, présents sous une forme atténuée (par exemple, des croyances étranges, des expériences perceptives inhabituelles).

Différenciation des pathologies relatives aux troubles de l'humeur :

D. Le trouble schizo-affectif et le trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été exclus parce que soit : aucun épisode dépressif ou maniaque majeur n'est survenu en même temps que les symptômes de la phase active, soit si des épisodes d'humeur sont survenues pendant les symptômes de la phase active, ils ont été présents pendant une minorité de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

Elimination des causes physiologiques :

E. La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, un abus de drogue, un médicament) ou d'autres conditions médicales.

Relation à un trouble du développement :

F. En cas d'antécédents de troubles du spectre autistique ou de troubles de la communication apparus dans l'enfance, le diagnostic supplémentaire de schizophrénie n'est posé que si des délires ou des hallucinations importantes, en plus des autres symptômes requis de la schizophrénie, sont également présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement réussi).

IX.4 Annexe n°4 : Échelles d'évaluation des hallucinations auditives

IX.4.1 Mini (Lecrubier et al., 2013; Sheehan et al., 1997)

INSTRUCTIONS GENERALES

Le M.I.N.I. (DSM-IV) est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève (moyenne 18,7 min. \pm 11,6 min.; médiane 15 minutes), explorant de façon standardisée, les principaux Troubles psychiatriques de l'Axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Le M.I.N.I. peut être utilisé par des cliniciens, après une courte formation. Les enquêteurs non-cliniciens, doivent recevoir une formation plus intensive.

• **Entretien :**

Afin de réduire le plus possible la durée de l'entretien, préparez le patient à ce cadre clinique inhabituel en lui indiquant que vous allez lui poser des questions précises sur ses problèmes psychologiques et que vous attendez de lui / d'elle des réponses en oui ou non.

• **Présentation :**

Le M.I.N.I. est divisé en **modules** identifiées par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostique.

- Au début de chacun des modules (à l'exception du module « Syndromes psychotiques »), une ou plusieurs **question(s) / filtre(s)** correspondant aux critères principaux du trouble sont présentées dans un cadre grisé.
- A la fin de chaque module, une ou plusieurs **boîtes diagnostiques** permet(tent) au clinicien d'indiquer si les critères diagnostiques sont atteints.

• **Conventions :**

Les phrases écrites en « lettres minuscules » doivent être lues "mot à mot" au patient de façon à standardiser l'exploration de chacun des critères diagnostiques.

Les phrases écrites en « MAJUSCULES » ne doivent pas être lues au patient. Ce sont des instructions auxquelles le clinicien doit se référer de façon à intégrer tout au long de l'entretien les algorithmes diagnostiques.

Les phrases écrites en « gras » indiquent la période de temps à explorer. Le clinicien est invité à les lire autant de fois que nécessaire au cours de l'exploration symptomatique et à ne prendre en compte que les symptômes ayant été présentés au cours de cette période.

Les phrases entre (parenthèses) sont des exemples cliniques décrivant le symptôme évalué. Elles peuvent être lues de manière à clarifier la question.

Lorsque des termes sont séparés par un *slash (/)*, le clinicien est invité à ne reprendre que celui correspondant au symptôme présenté par le patient et qui a été exploré précédemment (par ex. question A3).

Les réponses surmontées d'une flèche (→) indiquent que l'un des critères nécessaires à l'établissement du diagnostic exploré n'est pas atteint. Dans ce cas, le clinicien doit aller directement à la fin du module, entourer « NON » dans la ou les boîtes diagnostiques correspondantes et passer au module suivant.

• **Instructions de cotation :**

Toutes les questions posées doivent être cotées. La cotation se fait à droite de chacune des questions en entourant, soit OUI, soit NON en fonction de la réponse du patient.

Le clinicien doit s'être assuré que chacun des termes formulés dans la question ont bien été pris en compte par le sujet dans sa réponse (en particulier, les critères de durée, de fréquence, et les alternatives "et / ou").

Les symptômes imputables à une maladie physique, ou à la prise de médicaments, de drogue ou d'alcool ne doivent pas être cotés OUI. Le M.I.N.I. Plus qui est une version plus détaillée du M.I.N.I. explore ces différents aspects.

Si vous avez des questions ou des suggestions, si vous désirez être formé à l'utilisation du M.I.N.I. ou si vous voulez être informés des mises à jour, vous pouvez contacter :

Yves LECRUBIER / Thierry HERGUETA
Inserm U302
Hôpital de la Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
F. 75651 PARIS
FRANCE

tel : +33 (0) 1 42 16 16 59
fax : +33 (0) 1 45 85 28 00
e-mail : hergueta@ext.jussieu.fr

David SHEEHAN
University of South Florida
Institute for Research in Psychiatry
3515 East Fletcher Avenue
TAMPA, FL USA 33613-4788

ph : +1 813 974 4544
fax : +1 813 974 4575
e-mail : dsheehan@com1.med.usf.edu

L. TROUBLES PSYCHOTIQUES

POUR TOUTES LES QUESTIONS DE CE MODULE, EN CAS DE REPONSE POSITIVE DEMANDER UN EXEMPLE.

NE COTER OUI QUE SI LES EXEMPLES MONTRENT CLAIEMENT UNE DISTORSION DE LA PENSEE ET / OU DE LA PERCEPTION OU S'ILS SONT CULTURELLEMENT INAPPROPRIES.

AVANT DE COTER, EVALUER LE CARACTERE « BIZARRE » DES REPONSES.

IDEES DELIRANTES BIZARRES : LE CONTENU EST MANIFESTEMENT ABSURDE, INVRAISEMBLABLE, ET NE PEUT ETRE BASE SUR DES EXPERIENCES HABITUELLES DE LA VIE.

HALLUCINATIONS BIZARRES : VOIX QUI FONT DES COMMENTAIRES SUR LES PENSEES OU LES ACTES DU PATIENT OU PLUSIEURS VOIX QUI PARLENT ENTRE ELLES.

				BIZARRE	
A présent, je vais vous poser des questions sur des expériences un peu inhabituelles ou bizarres qui peuvent survenir chez certaines personnes.					
L1 a	Avez-vous déjà eu l'impression que quelqu'un vous espionnait, ou complotait contre vous, ou bien encore que l'on essayait de vous faire du mal ?	NON	OUI	OUI	1
b	SI OUI : Actuellement, avez-vous cette impression ?	NON	OUI	OUI → L6a	2
L2 a	Avez-vous déjà eu l'impression que l'on pouvait lire ou entendre vos pensées ou que vous pouviez lire ou entendre les pensées des autres ?	NON		OUI	3
b	SI OUI : Actuellement, avez-vous cette impression ?	NON		OUI → L6a	4
L3 a	Avez-vous déjà cru que quelqu'un ou que quelque chose d'extérieur à vous introduisait dans votre tête des pensées étranges qui n'étaient pas les vôtres ou vous faisait agir d'une façon inhabituelle pour vous ? Avez-vous déjà eu l'impression d'être possédé ?	NON		OUI	5
b	SI OUI : Actuellement, croyez-vous cela ?	NON		OUI → L6a	6
L4 a	Avez-vous déjà eu l'impression que l'on s'adressait directement à vous à travers la télévision ou la radio ou que certaines personnes que vous ne connaissiez pas personnellement s'intéressaient particulièrement à vous ?	NON	OUI	OUI	7
b	SI OUI : Actuellement, avez-vous cette impression ?	NON	OUI	OUI → L6a	8
L5 a	Avez-vous déjà eu des idées que vos proches considéraient comme étranges ou hors de la réalité, et qu'ils ne partageaient pas avec vous ? NE COTER OUI QUE SI LE PATIENT PRESENTE CLAIEMENT DES IDEES DELIRANTES HYPOCHONDRIQUES OU DE POSSESSION, DE CULPABILITE, DE RUINE, DE GRANDEUR OU D'AUTRES NON EXPLOREES PAR LES QUESTIONS L1 A L4	NON	OUI	OUI	9
b	SI OUI : Actuellement, considèrent-ils vos idées comme étranges ?	NON	OUI	OUI	10
L6 a	Vous est-il déjà arrivé d'entendre des choses que d'autres personnes ne pouvaient pas entendre, comme des voix ? COTER OUI « BIZARRE » UNIQUEMENT SILE PATIENT REPOND OUI A LA QUESTION : Ces voix commentaient-elles vos pensées ou vos actes ou entendiez-vous deux ou plusieurs voix parler entre elles ?	NON	OUI	OUI	11
b	SI OUI : Cela vous est-il arrivé au cours du mois écoulé ?	NON	OUI	OUI → L8b	12

L7 a	Vous est-il déjà arrivé alors que vous étiez éveillé(e), d'avoir des visions ou de voir des choses que d'autres personnes ne pouvaient pas voir ? COTER OUI SI CES VISIONS SONT CULTURELLEMENT INAPPROPRIÉES.	NON	OUI	13
b	SI OUI : Cela vous est-il arrivé au cours du mois écoulé ?	NON	OUI	14
<u>OBSERVATION DE L'INTERVIEWER :</u>				
L8 b	ACTUELLEMENT, LE PATIENT PRESENTE-T-IL UN DISCOURS CLAIREMENT INCOHERENT OU DESORGANISE, OU UNE PERTE NETTE DES ASSOCIATIONS ?	NON	OUI	15
L9 b	ACTUELLEMENT, LE PATIENT PRESENTE-T-IL UN COMPORTEMENT NETTEMENT DESORGANISE OU CATATONIQUE ?	NON	OUI	16
L10b	DES SYMPTOMES NEGATIFS TYPIQUEMENT SCHIZOPHRENIQUES (AFFECT ABRASE, PAUVRETE DU DISCOURS / ALOGIE, MANQUE D'ENERGIE OU D'INTERET POUR DEBUTER OU MENER A BIEN DES ACTIVITES / AVOLITION) SONT-ILS AU PREMIER PLAN AU COURS DE L'ENTRETIEN ?	NON	OUI	17
L11	DE L1 A L10, Y A-T-IL AU MOINS UNE QUESTION « b » COTEE OUI BIZARRE OU DEUX QUESTIONS « b » COTEES OUI (NON BIZARRE) ?	NON OUI <i>SYNDROME PSYCHOTIQUE ACTUEL</i>		
L12	DE L1 A L7, Y A-T-IL AU MOINS UNE QUESTION « a » COTEE OUI BIZARRE OU DEUX QUESTIONS « a » COTEES OUI (NON BIZARRE) ? (VERIFIER QUE LES 2 SYMPTOMES SONT SURVENUS EN MEME TEMPS) OU L11 EST-ELLE COTEE OUI ?	NON OUI <i>SYNDROME PSYCHOTIQUE VIE ENTIERE</i>		
L12a	Quand pour la première fois avez-vous eu ces pensées/impressions ?	_/_/_ ans (Première fois)		
b	Quand pour la dernière fois, cela vous est-il arrivé ?	_/_/_ ans (Dernière fois)		
L13a	SI L11 EST COTEE OUI OU S'IL Y A AU MOINS UN OUI DE L1 A L7 : LE PATIENT PRESENTE-T-IL OU A-T-IL PRESENTE UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR (ACTUEL OU PASSE) OU UN EPISODE MANIAQUE (ACTUEL OU PASSE) ?	→ NON OUI		
b	Vous m'avez dit tout à l'heure avoir présenté une (des) période(s) où vous vous sentiez déprimé(e) / exalté(e) / particulièrement irritable. Les idées ou impressions dont nous venons de parler telles que (CITER LES SYMPTOMES COTES OUI DE L1 A L7) sont-elles survenues uniquement pendant cette (ces) période(s) où vous étiez déprimé(e) / exalté(e) / irritable ?	NON	OUI	18
L13b	EST-ELLE COTEE OUI ? SI OUI, SPECIFIER SI LES PERIODES EXPLORÉES SONT ACTUELLES OU PASSEES	NON OUI <i>TROUBLE DE L'HUMEUR AVEC CARACTERISTIQUES PSYCHOTIQUES</i> _ACTUEL _PASSE		

IX.4.2 Echelle AHRS - Auditory Hallucination Rating Scale (Dondé et al., 2019)

Evaluation des hallucinations des 24 dernières heures: D'après Hoffman et al., 2003

AH1- Quelle est la fréquence des voix ?		AH4- En moyenne quelle était la longueur du contenu de la voix prédominante ?	
aucune	0	Aucune ou seulement un marmonnement	0
Rares 1 à 5/ 24H	1	Simple mot	1
Occasionnelles 5 à 10 / 24H	2	Bribes de phrases	2
Occasionnelles 1 à 2 / H	3	Phrases complètes	3
Fréquentes 3-6 / H	4	Multiples phrases	4
Fréquentes 7-10 / H	5	Flot continu > 30 secondes	5
Très fréquentes 11-20 / H	6	AH5- A quel point les voix modifient-elles ce que vous pensez, ressentez ou faites ?	
Très fréquentes 21-50 / H	7	Aucune voix	0
Rapides > 1/Mn	8	Elles ne me touchent pas du tout	1
Quasiment ininterrompues	9	Elles me distraient parfois	2
AH2- A quel point le son des voix ressemble-t-il à une voix réelle ?		Je suis brièvement distrait par la voix lors d'un épisode	3
Ne se distinguent pas de la pensée du sujet	0	Je dois généralement prêter attention aux voix lorsque je les entends	4
Imaginaires	1	Lorsque j'entends une voix elle modifie souvent ce que je fais, dis et pense	5
Vagues	2	Modifient totalement mon comportement	6
Comme un rêve	3	Les voix sont le seul fait important y fait très attention	7
Pratiquement réelles	4	AH6- A quel point ces voix sont-elles pénibles ?	
Très réelles (comme un discours)	5	Aucune voix	0
AH3- En moyenne, quel est le volume de la voix prédominante ?		Pas pénibles, peuvent être agréables	1
Trop faible pour être entendu clairement	0	Faiblement pénibles	2
Chuchotées mais claires	1	Modérément pénibles	3
Doux	2	Parfois provoquent une peur ou une anxiété significative	4
A voix haute normale	3	Souvent provoquent une peur ou une anxiété significative	5
Forte	4	AH7- Combien de voix entendez-vous dont vous puissiez distinguer les mots ?	
Cris / hurlements	5	Indiquer le nombre de voix, si plus de 5 voix différentes, coter 6	

Score GLOBAL :

--	--	--	--

Critères de cotation de l'échelle AHRS

La passation doit être effectuée par un cotateur entraîné connaissant parfaitement le glossaire de la forme complète de l'échelle. Dans ce cas, la durée en est de 10 à 15 minutes. L'entretien a pour but d'évaluer le symptôme « hallucinations auditives », dans ses différentes dimensions, au cours des 24 dernières heures.

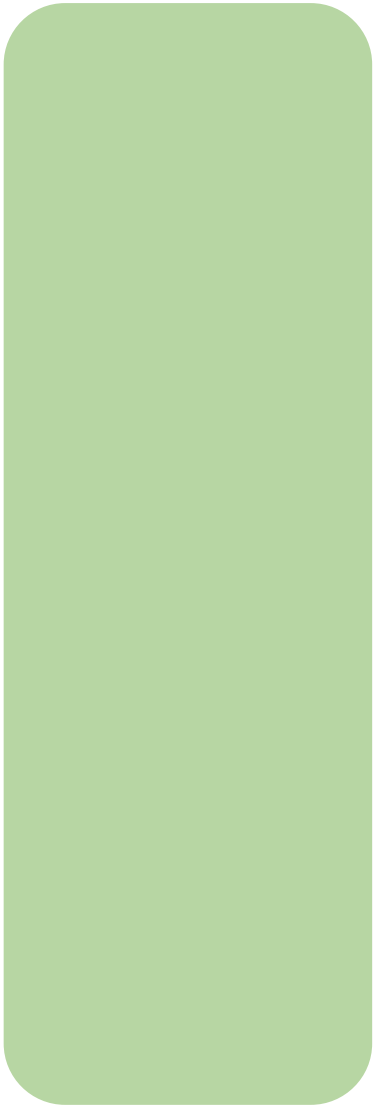
La cotation sera effectuée à l'issue de l'entretien. L'évaluateur reprendra chacun des items, à partir de la proposition cotant le maximum et cochera celle correspondant le mieux aux informations collectées au cours de l'entretien (moyenne). La passation peut être soit unique (instrument descriptif) soit répétée. Dans ce dernier cas, pour le même malade l'heure de passation dans la journée et le cotateur doivent être identiques.

Déroulement pratique de l'entretien

La passation commence par un entretien "libre" d'environ 5 minutes où le patient explique les raisons de sa consultation ou de son hospitalisation et donne des détails sur sa biographie. Le patient décrira ensuite ce qu'il a vécu pendant la période des 24 heures, puis parlera de façon non dirigée de ses voix au cours de cette période. Le cotateur complètera les informations données en demandant au patient d'évoquer ses activités pendant cette période, comment il se sentait, son humeur, ses hauts et ses bas, les interactions avec d'autres personnes, les événements positifs et négatifs. Ensuite, il posera au patient des questions plus spécifiques concernant l'impact des voix sur le déroulement des 24 dernières heures, sur son état d'esprit, sur son fonctionnement. Ces questions ont pour le but de faire un résumé de l'expérience hallucinatoire des 24 dernières heures. Ces informations devront être reportées sur la partie laissée libre à cet effet au début du questionnaire.

Puis, en ce qui concerne la cotation des items l'évaluateur posera les questions en utilisant l'intitulé des différents items. Pour chacune des réponses, l'évaluateur relèvera précisément les propos du patient. Il est conseillé de laisser le patient formuler le plus librement possible sa réponse. Dans certains cas les questions pourront être adaptées à la compréhension du patient, mais devront correspondre au mieux aux questions constituant l'échelle.

N.B. : Notez bien que pour l'item concernant le niveau de détresse lié aux voix, il s'agit du niveau moyen, sur les 24 heures et non en rapport avec une seule voix.



BIBLIOGRAPHIE

X. BIBLIOGRAPHIE

- Abdul-Kareem, I.A., Sluming, V., 2008. Heschl gyrus and its included primary auditory cortex: structural MRI studies in healthy and diseased subjects. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 28, 287–299. <https://doi.org/10.1002/jmri.21445>
- Abdul-Rahman, M.F., Qiu, A., Woon, P.S., Kuswanto, C., Collinson, S.L., Sim, K., 2012. Arcuate fasciculus abnormalities and their relationship with psychotic symptoms in schizophrenia. *PloS One* 7, e29315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029315>
- Alemany, S., Arias, B., Fatjó-Vilas, M., Villa, H., Moya, J., Ibáñez, M.I., Ortet, G., Gastó, C., Fañanás, L., 2014. Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 54–62. <https://doi.org/10.1111/acps.12108>
- Andreasen, N.C., Arndt, S., Miller, D., Flaum, M., Nopoulos, P., 1995. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology* 28, 7–17. <https://doi.org/10.1159/000284894>
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage* 11, 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Auzias, G., Brun, L., Deruelle, C., Coulon, O., 2015. Deep sulcal landmarks: algorithmic and conceptual improvements in the definition and extraction of sulcal pits. *NeuroImage* 111, 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.008>
- Barron, D.H., 1950. An experimental analysis of some factors involved in the development of the fissure pattern of the cerebral cortex. *J. Exp. Zool.* 113, 553–581. <https://doi.org/10.1002/jez.1401130304>
- Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers, R.E., Richards, S.S., Tune, L.E., 1990. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 147, 1457–1462. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.11.1457>
- Belin, P., Zatorre, R.J., Lafaille, P., Ahad, P., Pike, B., 2000. Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature* 403, 309–312. <https://doi.org/10.1038/35002078>
- Bentall, R.P., Baker, G.A., Havers, S., 1991. Reality monitoring and psychotic hallucinations. *Br. J. Clin. Psychol.* 30, 213–222. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1991.tb00939.x>
- Boucher, M., Whitesides, S., Evans, A., 2009. Depth potential function for folding pattern representation, registration and analysis. *Med. Image Anal., Includes Special Section on Functional Imaging and Modelling of the Heart* 13, 203–214. <https://doi.org/10.1016/j.media.2008.09.001>
- Brown, A.S., 2006. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 32, 200–202. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj052>
- Brown, A.S., Susser, E.S., 2008. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 1054–1063. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn096>
- Brun, L., Auzias, G., Viellard, M., Villeneuve, N., Girard, N., Poinso, F., Da Fonseca, D., Deruelle, C., 2016. Localized Misfolding Within Broca’s Area as a Distinctive Feature of Autistic Disorder. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 1, 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.11.003>

- Buda, M., Fornito, A., Bergström, Z.M., Simons, J.S., 2011. A specific brain structural basis for individual differences in reality monitoring. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 14308–14313. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3595-11.2011>
- Cachia, A., Borst, G., Tissier, C., Fisher, C., Plaze, M., Gay, O., Rivière, D., Gogtay, N., Giedd, J., Mangin, J.-F., Houdé, O., Raznahan, A., 2016. Longitudinal stability of the folding pattern of the anterior cingulate cortex during development. *Dev. Cogn. Neurosci.* 19, 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.02.011>
- Cachia, A., Paillère-Martinot, M.-L., Galinowski, A., Januel, D., de Beaurepaire, R., Bellivier, F., Artiges, E., Andoh, J., Bartrés-Faz, D., Duchesnay, E., Rivière, D., Plaze, M., Mangin, J.-F., Martinot, J.-L., 2008. Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations. *NeuroImage* 39, 927–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.049>
- Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M., 2002. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *Am. J. Psychiatry* 159, 1080–1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., Craig, I.W., 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol. Psychiatry* 57, 1117–1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.026>
- Charlson, F.J., Ferrari, A.J., Santomauro, D.F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J.G., McGrath, J.J., Whiteford, H.A., 2018. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr. Bull.* 44, 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Chen, X., Liang, S., Pu, W., Song, Y., Mwansisya, T.E., Yang, Q., Liu, H., Liu, Z., Shan, B., Xue, Z., 2015. Reduced cortical thickness in right Heschl's gyrus associated with auditory verbal hallucinations severity in first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry* 15, 152. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0546-2>
- Chi, J.G., Dooling, E.C., Gilles, F.H., 1977. Gyral development of the human brain. *Ann. Neurol.* 1, 86–93. <https://doi.org/10.1002/ana.410010109>
- Clark, W.E.L.G., 1945. Deformation patterns in the cerebral cortex. Printed at the Oxford University Press by John Johnson.
- Cobia, D.J., Smith, M.J., Wang, L., Csernansky, J.G., 2012. Longitudinal progression of frontal and temporal lobe changes in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 139, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.002>
- Colloby, S.J., Watson, R., Blamire, A.M., O'Brien, J.T., Taylor, J.-P., 2020. Cortical thinning in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 54, 633–643. <https://doi.org/10.1177/0004867419885165>
- Costafreda, S.G., Fu, C.H.Y., Lee, L., Everitt, B., Brammer, M.J., David, A.S., 2006. A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the left inferior frontal gyrus. *Hum. Brain Mapp.* 27, 799–810. <https://doi.org/10.1002/hbm.20221>
- Cui, Y., Liu, B., Song, M., Lipnicki, D.M., Li, J., Xie, S., Chen, Y., Li, P., Lu, L., Lv, L., Wang, H., Yan, H., Yan, J., Zhang, H., Zhang, D., Jiang, T., 2018. Auditory verbal hallucinations are related to cortical thinning in the left middle temporal gyrus of patients with

- schizophrenia. *Psychol. Med.* 48, 115–122. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001520>
- Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 9, 179–194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Davis, J., Eyre, H., Jacka, F.N., Dodd, S., Dean, O., McEwen, S., Debnath, M., McGrath, J., Maes, M., Amminger, P., McGorry, P.D., Pantelis, C., Berk, M., 2016. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two-hit hypothesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 65, 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.017>
- de Weijer, A.D., Mandl, R.C.W., Diederer, K.M.J., Neggers, S.F.W., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., Sommer, I.E.C., 2011. Microstructural alterations of the arcuate fasciculus in schizophrenia patients with frequent auditory verbal hallucinations. *Schizophr. Res.* 130, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.010>
- DeLisi, L.E., Szulc, K.U., Bertisch, H.C., Majcher, M., Brown, K., 2006. Understanding structural brain changes in schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 8, 71–78. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.1/ldelisi>
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., Halgren, E., 2010. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage* 53, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>
- Di Biase, M.A., Zhang, F., Lyall, A., Kubicki, M., Mandl, R.C.W., Sommer, I.E., Pasternak, O., 2020. Neuroimaging auditory verbal hallucinations in schizophrenia patient and healthy populations. *Psychol. Med.* 50, 403–412. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000205>
- Di Forti, M., Iyegbe, C., Sallis, H., Kolliakou, A., Falcone, M.A., Paparelli, A., Sirianni, M., La Cascia, C., Stilo, S.A., Marques, T.R., Handley, R., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A.S., Morgan, C., Powell, J., Murray, R.M., 2012. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol. Psychiatry* 72, 811–816. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.020>
- Dierks, T., Linden, D.E.J., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., Singer, W., 1999. Activation of Heschl's Gyrus during Auditory Hallucinations. *Neuron* 22, 615–621. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80715-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80715-1)
- Dollfus, S., Jaafari, N., Guillin, O., Trojak, B., Plaze, M., Saba, G., Nauczyciel, C., Montagne Larmurier, A., Chastan, N., Meille, V., Krebs, M.-O., Ayache, S.S., Lefaucheur, J.P., Razafimandimby, A., Leroux, E., Morello, R., Marie Batail, J., Brazo, P., Lafay, N., Wassouf, I., Harika-Germaneau, G., Guillevin, R., Guillevin, C., Gerardin, E., Rotharmel, M., Crépon, B., Gaillard, R., Delmas, C., Fouldrin, G., Laurent, G., Nathou, C., Etard, O., 2018. High-Frequency Neuronavigated rTMS in Auditory Verbal Hallucinations: A Pilot Double-Blind Controlled Study in Patients With Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 44, 505–514. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx127>
- Dondé, C., Haesebaert, F., Poulet, E., Mondino, M., Brunelin, J., 2019. Validation of the French Version of the Auditory Hallucination Rating Scale in a Sample of Hallucinating Patients with Schizophrenia: Validation de la version française de l'échelle d'évaluation des hallucinations auditives dans un échantillon de patients souffrant de schizophrénie et ayant des hallucinations: *Can. J. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1177/0706743719895641>
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., May, A., 2004. Changes in grey matter induced by training. *Nature* 427, 311–312. <https://doi.org/10.1038/427311a>

- Dubois, J., Benders, M., Cachia, A., Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., Sizonenko, S.V., Borradori-Tolsa, C., Mangin, J.F., Hüppi, P.S., 2008. Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb. Cortex* N. Y. N 1991 18, 1444–1454. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm180>
- Feinberg, I., 1978. Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. *Schizophr. Bull.* 4, 636–640. <https://doi.org/10.1093/schbul/4.4.636>
- Fischl, B., Dale, A.M., 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Fischl, B., Sereno, M.I., Dale, A.M., 1999. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage* 9, 195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Frangou, S., Modabbernia, A., Williams, S.C.R., Papachristou, E., Doucet, G.E., Agartz, I., Aghajani, M., Akudjedu, T.N., Albajes-Eizagirre, A., Alnæs, D., Alpert, K.I., Andersson, M., Andreasen, N.C., Andreassen, O.A., Asherson, P., Banaschewski, T., Bargallo, N., Baumeister, S., Baur-Streubel, R., Bertolino, A., Bonvino, A., Boomsma, D.I., Borgwardt, S., Bourque, J., Brandeis, D., Breier, A., Brodaty, H., Brouwer, R.M., Buitelaar, J.K., Busatto, G.F., Buckner, R.L., Calhoun, V., Canales-Rodríguez, E.J., Cannon, D.M., Caseras, X., Castellanos, F.X., Cervenka, S., Chaim-Avancini, T.M., Ching, C.R.K., Chubar, V., Clark, V.P., Conrod, P., Conzelmann, A., Crespo-Facorro, B., Crivello, F., Crone, E.A., Dale, A.M., Dannlowski, U., Davey, C., de Geus, E.J.C., de Haan, L., de Zubicaray, G.I., den Braber, A., Dickie, E.W., Di Giorgio, A., Doan, N.T., Dørum, E.S., Ehrlich, S., Erk, S., Espeseth, T., Fatouros-Bergman, H., Fisher, S.E., Fouche, J.-P., Franke, B., Frodl, T., Fuentes-Claramonte, P., Glahn, D.C., Gotlib, I.H., Grabe, H.-J., Grimm, O., Groenewold, N.A., Grotegerd, D., Gruber, O., Gruner, P., Gur, R.E., Gur, R.C., Hahn, T., Harrison, B.J., Hartman, C.A., Hatton, S.N., Heinz, A., Heslenfeld, D.J., Hibar, D.P., Hickie, I.B., Ho, B.-C., Hoekstra, P.J., Hohmann, S., Holmes, A.J., Hoogman, M., Hosten, N., Howells, F.M., Hulshoff Pol, H.E., Huyser, C., Jahanshad, N., James, A., Jernigan, T.L., Jiang, J., Jönsson, E.G., Joska, J.A., Kahn, R., Kalnin, A., Kanai, R., Klein, M., Klyushnik, T.P., Koenders, L., Koops, S., Krämer, B., Kuntsi, J., Lagopoulos, J., Lázaro, L., Lebedeva, I., Lee, W.H., Lesch, K.-P., Lochner, C., Machielsen, M.W.J., Maingault, S., Martin, N.G., Martínez-Zalacaín, I., Mataix-Cols, D., Mazoyer, B., McDonald, C., McDonald, B.C., McIntosh, A.M., McMahon, K.L., McPhilemy, G., Meinert, S., Menchón, J.M., Medland, S.E., Meyer-Lindenberg, A., Naaijen, J., Najt, P., Nakao, T., Nordvik, J.E., Nyberg, L., Oosterlaan, J., de la Foz, V.O.-G., Paloyelis, Y., Pauli, P., Pergola, G., Pomarol-Clotet, E., Portella, M.J., Potkin, S.G., Radua, J., Reif, A., Rinker, D.A., Roffman, J.L., Rosa, P.G.P., Sacchet, M.D., Sachdev, P.S., Salvador, R., Sánchez-Juan, P., Sarró, S., Satterthwaite, T.D., Saykin, A.J., Serpa, M.H., Schmaal, L., Schnell, K., Schumann, G., Sim, K., Smoller, J.W., Sommer, I., Soriano-Mas, C., Stein, D.J., Strike, L.T., Swagerman, S.C., Tamnes, C.K., Temmingh, H.S., Thomopoulos, S.I., Tomyshev, A.S., Tordesillas-Gutiérrez, D., Trollor, J.N., Turner, J.A., Uhlmann, A., van den Heuvel, O.A., van den Meer, D., van der Wee, N.J.A., van Haren, N.E.M., van 't Ent, D., van Erp, T.G.M., Veer, I.M., Veltman, D.J., Voineskos, A., Völzke, H., Walter, H., Walton, E., Wang, L., Wang, Y., Wassink, T.H., Weber, B., Wen, W., West, J.D., Westlye, L.T., Whalley, H., Wierenga, L.M., Wittfeld, K., Wolf, D.H., Worker, A., Wright, M.J., Yang, K., Yoncheva, Y., Zanetti, M.V., Ziegler, G.C., Project (KaSP), K.S., Thompson, P.M., Dima, D., 2022. Cortical thickness across the

- lifespan: Data from 17,075 healthy individuals aged 3–90 years. *Hum. Brain Mapp.* 43, 431–451. <https://doi.org/10.1002/hbm.25364>
- Fujiwara, H., Hirao, K., Namiki, C., Yamada, M., Shimizu, M., Fukuyama, H., Hayashi, T., Murai, T., 2007. Anterior cingulate pathology and social cognition in schizophrenia: a study of gray matter, white matter and sulcal morphometry. *NeuroImage* 36, 1236–1245. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.068>
- García-Martí, G., Aguilar, E.J., Lull, J.J., Martí-Bonmatí, L., Escartí, M.J., Manjón, J.V., Moratal, D., Robles, M., Sanjuán, J., 2008. Schizophrenia with auditory hallucinations: A voxel-based morphometry study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.07.014>
- Garrison, J., 2017. Paracingulate Sulcus Measurement Protocol. <https://doi.org/10.17863/CAM.9986>
- Garrison, J.R., Fernyhough, C., McCarthy-Jones, S., Haggard, M., Australian Schizophrenia Research Bank, Simons, J.S., 2015. Paracingulate sulcus morphology is associated with hallucinations in the human brain. *Nat. Commun.* 6, 8956. <https://doi.org/10.1038/ncomms9956>
- Garrison, J.R., Fernyhough, C., McCarthy-Jones, S., Simons, J.S., Sommer, I.E.C., 2019. Paracingulate Sulcus Morphology and Hallucinations in Clinical and Nonclinical Groups. *Schizophr. Bull.* 45, 733–741. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby157>
- Gaser, C., Nenadic, I., Volz, H.-P., Büchel, C., Sauer, H., 2004. Neuroanatomy of “hearing voices”: a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 14, 91–96. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg107>
- Gebreegziabhere, Y., Habatmu, K., Mihretu, A., Cella, M., Alem, A., 2022. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>
- Giraud, A.L., Kell, C., Thierfelder, C., Sterzer, P., Russ, M.O., Preibisch, C., Kleinschmidt, A., 2004. Contributions of Sensory Input, Auditory Search and Verbal Comprehension to Cortical Activity during Speech Processing. *Cereb. Cortex* 14, 247–255. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg124>
- Gupta, S., Kulhara, P., 2010. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J. Psychiatry* 52, 21–27. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58891>
- Gutiérrez-Galve, L., Chu, E.M., Leeson, V.C., Price, G., Barnes, T.R.E., Joyce, E.M., Ron, M.A., 2015. A longitudinal study of cortical changes and their cognitive correlates in patients followed up after first-episode psychosis. *Psychol. Med.* 45, 205–216. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001433>
- Guttesen, L.L., Albert, N., Nordentoft, M., Hjorthøj, C., 2021. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 143, 163–175. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.001>
- Heinks-Maldonado, T.H., Mathalon, D.H., Houde, J.F., Gray, M., Faustman, W.O., Ford, J.M., 2007. Relationship of imprecise corollary discharge in schizophrenia to auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 286–296. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.286>

- Herath, P., Kinomura, S., Roland, P.E., 2001. Visual recognition: Evidence for two distinctive mechanisms from a PET study. *Hum. Brain Mapp.* 12, 110–119. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200102\)12:2<110::AID-HBM1008>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200102)12:2<110::AID-HBM1008>3.0.CO;2-0)
- Hoffman, R.E., Hawkins, K.A., Gueorguieva, R., Boutros, N.N., Rachid, F., Carroll, K., Krystal, J.H., 2003. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 49–56. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.49>
- Honea, R., Crow, T.J., Passingham, D., Mackay, C.E., 2005. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am. J. Psychiatry* 162, 2233–2245. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2233>
- Hubl, D., Dougoud-Chauvin, V., Zeller, M., Federspiel, A., Boesch, C., Strik, W., Dierks, T., Koenig, T., 2010. Structural analysis of Heschl’s gyrus in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 61, 1–9. <https://doi.org/10.1159/000258637>
- Im, K., Grant, P.E., 2019. Sulcal pits and patterns in developing human brains. *NeuroImage* 185, 881–890. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.057>
- Im, K., Guimaraes, A., Kim, Y., Cottrill, E., Gagoski, B., Rollins, C., Ortinau, C., Yang, E., Grant, P.E., 2017. Quantitative Folding Pattern Analysis of Early Primary Sulci in Human Fetuses with Brain Abnormalities. *Am. J. Neuroradiol.* 38, 1449–1455. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5217>
- Im, K., Jo, H.J., Mangin, J.-F., Evans, A.C., Kim, S.I., Lee, J.-M., 2010. Spatial distribution of deep sulcal landmarks and hemispherical asymmetry on the cortical surface. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 20, 602–611. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp127>
- Ishai, A., Ungerleider, L.G., Martin, A., Schouten, J.L., Haxby, J.V., 1999. Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 9379–9384. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.9379>
- Jauhar, S., Johnstone, M., McKenna, P.J., 2022. Schizophrenia. *The Lancet* 399, 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
- Jongsma, H.E., Turner, C., Kirkbride, J.B., Jones, P.B., 2019. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 4, e229–e244. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30056-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30056-8)
- Katzev, M., Tüscher, O., Hennig, J., Weiller, C., Kaller, C.P., 2013. Revisiting the Functional Specialization of Left Inferior Frontal Gyrus in Phonological and Semantic Fluency: The Crucial Role of Task Demands and Individual Ability. *J. Neurosci.* 33, 7837–7845. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3147-12.2013>
- Kay, S.R., 1991. *Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia: Assessment and Research.* Psychology Press.
- Keefe, R.S.E., Arnold, M.C., Bayen, U.J., Harvey, P.D., 1999. Source monitoring deficits in patients with schizophrenia; a multinomial modelling analysis. *Psychol. Med.* 29, 903–914. <https://doi.org/10.1017/S0033291799008673>
- Keefe, R.S.E., Eesley, C.E., Poe, M.P., 2005. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 57, 688–691. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003>
- Khalighinejad, B., Patel, P., Herrero, J.L., Bickel, S., Mehta, A.D., Mesgarani, N., 2021. Functional characterization of human Heschl’s gyrus in response to natural speech. *NeuroImage* 235, 118003. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118003>

- Khashan, A.S., Abel, K.M., McNamee, R., Pedersen, M.G., Webb, R.T., Baker, P.N., Kenny, L.C., Mortensen, P.B., 2008. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 146–152. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.20>
- Köse, G., Jessen, K., Ebdrup, B.H., Nielsen, M.Ø., 2018. Associations between cortical thickness and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 282, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.005>
- Kubera, K.M., Thomann, P.A., Hirjak, D., Barth, A., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N.D., Frasch, K., Wolf, R.C., 2018. Cortical folding abnormalities in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 28, 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.009>
- Larøi, F., Sommer, I.E., Blom, J.D., Fernyhough, C., Ffytche, D.H., Hugdahl, K., Johns, L.C., McCarthy-Jones, S., Preti, A., Raballo, A., Slotema, C.W., Stephane, M., Waters, F., 2012. The characteristic features of auditory verbal hallucinations in clinical and nonclinical groups: state-of-the-art overview and future directions. *Schizophr. Bull.* 38, 724–733. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs061>
- Le Guen, Y., Auzias, G., Leroy, F., Noulhiane, M., Dehaene-Lambertz, G., Duchesnay, E., Mangin, J.-F., Coulon, O., Frouin, V., 2018. Genetic Influence on the Sulcal Pits: On the Origin of the First Cortical Folds. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 28, 1922–1933. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx098>
- Le Provost, J.-B., Bartres-Faz, D., Paillere-Martinot, M.-L., Artiges, E., Pappata, S., Recasens, C., Perez-Gomez, M., Bernardo, M., Baeza, I., Bayle, F., Martinot, J.-L., 2003. Paracingulate sulcus morphology in men with early-onset schizophrenia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 182, 228–232. <https://doi.org/10.1192/bjp.182.3.228>
- Lecrubier, Y., Sheehan, D.V., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K.H., Janavs, J., Dunbar, G.C., 2013. Mini International Neuropsychiatric Interview. <https://doi.org/10.1037/t18597-000>
- Lennox, B. R., Park, S.B., Medley, I., Morris, P.G., Jones, P.B., 2000. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 100, 13–20. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00068-8](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00068-8)
- Lennox, Belinda R., Park, S.B.G., Medley, I., Morris, P.G., Jones, P.B., 2000. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 100, 13–20. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(00\)00068-8](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00068-8)
- Lerch, J.P., Pruessner, J.C., Zijdenbos, A., Hampel, H., Teipel, S.J., Evans, A.C., 2005. Focal Decline of Cortical Thickness in Alzheimer’s Disease Identified by Computational Neuroanatomy. *Cereb. Cortex* 15, 995–1001. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh200>
- Leroy, F., Cai, Q., Bogart, S.L., Dubois, J., Coulon, O., Monzalvo, K., Fischer, C., Glasel, H., Van der Haegen, L., Bénézit, A., Lin, C.-P., Kennedy, D.N., Ihara, A.S., Hertz-Pannier, L., Moutard, M.-L., Poupon, C., Brysbaert, M., Roberts, N., Hopkins, W.D., Mangin, J.-F., Dehaene-Lambertz, G., 2015. New human-specific brain landmark: the depth asymmetry of superior temporal sulcus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 1208–1213. <https://doi.org/10.1073/pnas.1412389112>
- Levitan, C., Ward, P.B., Catts, S.V., 1999. Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 46, 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00373-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00373-4)

- Linden, D.E.J., Thornton, K., Kuswanto, C.N., Johnston, S.J., van de Ven, V., Jackson, M.C., 2011. The brain's voices: comparing nonclinical auditory hallucinations and imagery. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 21, 330–337. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq097>
- Lohmann, G., von Cramon, D.Y., Colchester, A.C.F., 2008. Deep sulcal landmarks provide an organizing framework for human cortical folding. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 18, 1415–1420. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm174>
- MacKinley, M.L., Sabesan, P., Palaniyappan, L., 2020. Deviant cortical sulcation related to schizophrenia and cognitive deficits in the second trimester. *Transl. Neurosci.* 11, 236–240. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0111>
- Madan, C.R., 2020. Age-related decrements in cortical gyrification: Evidence from an accelerated longitudinal dataset (preprint). *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.979344>
- Maïza, O., Hervé, P.-Y., Etard, O., Razafimandimby, A., Montagne-Larmurier, A., 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. <https://doi.org/10.3390/brainsci3020728>
- Mangin, J.-F., Jouvent, E., Cachia, A., 2010. In-vivo measurement of cortical morphology: means and meanings. *Curr. Opin. Neurol.* 23, 359–367. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833a0afc>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* 30, 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- Meisenzahl, E.M., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Scheuerecker, J., Jäger, M., Teipel, S.J., Holzinger, S., Frodl, T., Preuss, U., Schmitt, G., Burgermeister, B., Reiser, M., Born, C., Möller, H.-J., 2008. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.* 104, 44–60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.023>
- Meng, Y., Li, G., Lin, W., Gilmore, J.H., Shen, D., 2014. Spatial distribution and longitudinal development of deep cortical sulcal landmarks in infants. *NeuroImage* 100, 206–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.004>
- Messias, E., Chen, C.-Y., Eaton, W.W., 2007. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatr. Clin. North Am.* 30, 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
- Modinos, G., Costafreda, S.G., van Tol, M.-J., McGuire, P.K., Aleman, A., Allen, P., 2013. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 49, 1046–1055. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.01.009>
- Modinos, G., Vercammen, A., Mechelli, A., Knegtering, H., McGuire, P.K., Aleman, A., 2009. Structural covariance in the hallucinating brain: a voxel-based morphometry study. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* 34, 465–469.
- Moerel, M., De Martino, F., Formisano, E., 2014. An anatomical and functional topography of human auditory cortical areas. *Front. Neurosci.* 8, 225. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00225>
- Montagne-Larmurier, A., Etard, O., Maïza, O., Dollfus, S., 2011. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory hallucinations in schizophrenic patients. *Curr. Opin. Psychiatry* 24, 533–540. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32834bd26e>

- Mørch-Johnsen, L., Nesvåg, R., Jørgensen, K.N., Lange, E.H., Hartberg, C.B., Haukvik, U.K., Kompus, K., Westerhausen, R., Osnes, K., Andreassen, O.A., Melle, I., Hugdahl, K., Agartz, I., 2017. Auditory Cortex Characteristics in Schizophrenia: Associations With Auditory Hallucinations. *Schizophr. Bull.* 43, 75–83. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw130>
- Mueser, K.T., Bellack, A.S., Brady, E.U., 1990. Hallucinations in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 82, 26–29. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb01350.x>
- Nathou, C., Etard, O., Dollfus, S., 2019. Auditory verbal hallucinations in schizophrenia: current perspectives in brain stimulation treatments. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 15, 2105–2117. <https://doi.org/10.2147/NDT.S168801>
- Nenadic, I., Smesny, S., Schlösser, R.G.M., Sauer, H., Gaser, C., 2010. Auditory hallucinations and brain structure in schizophrenia: voxel-based morphometric study. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 196, 412–413. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070441>
- Nesvåg, R., Schaer, M., Haukvik, U.K., Westlye, L.T., Rimol, L.M., Lange, E.H., Hartberg, C.B., Ottet, M.-C., Melle, I., Andreassen, O.A., Jönsson, E.G., Agartz, I., Eliez, S., 2014. Reduced brain cortical folding in schizophrenia revealed in two independent samples. *Schizophr. Res.* 152, 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.032>
- O’Daly, O.G., Frangou, S., Chitnis, X., Shergill, S.S., 2007. Brain structural changes in schizophrenia patients with persistent hallucinations. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 156, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2007.03.001>
- Oertel-Knöchel, V., Knöchel, C., Rotarska-Jagiela, A., Reinke, B., Prvulovic, D., Haenschel, C., Hampel, H., Linden, D.E.J., 2013. Association between psychotic symptoms and cortical thickness reduction across the schizophrenia spectrum. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 23, 61–70. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr380>
- Olabi, B., Ellison-Wright, I., Bullmore, E., Lawrie, S.M., 2012. Structural brain changes in first episode Schizophrenia compared with Fronto-Temporal Lobar Degeneration: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 12, 104. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-104>
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Onitsuka, T., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey, C.C., Kasai, K., Toner, S.K., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., 2004. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am. J. Psychiatry* 161, 1603–1611. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1603>
- Palaniyappan, L., Balain, V., Radua, J., Liddle, P.F., 2012. Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 137, 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.038>
- Palaniyappan, L., Liddle, P.F., 2012. Aberrant cortical gyrification in schizophrenia: a surface-based morphometry study. *J. Psychiatry Neurosci.* 37, 399–406. <https://doi.org/10.1503/jpn.110119>
- Penttilä, J., Paillère-Martinot, M.-L., Martinot, J.-L., Mangin, J.-F., Burke, L., Corrigall, R., Frangou, S., Cachia, A., 2008. Global and temporal cortical folding in patients with early-onset schizophrenia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 47, 1125–1132. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181825aa7>
- Perret, M., Lavallé, L., Haesebaert, F., Suaud-Chagny, M.-F., Brunelin, J., Mondino, M., 2021. Neuroanatomical correlates of reality monitoring in patients with schizophrenia and auditory hallucinations. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 64, e58. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2234>

- Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Najas-García, A., Rufián, S., Rojo, E., 2014. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp. Psiquiatr.* 42, 185–195.
- Plaze, M., Paillère-Martinot, M.-L., Penttilä, J., Januel, D., de Beaupaire, R., Bellivier, F., Andoh, J., Galinowski, A., Gallarda, T., Artiges, E., Olié, J.-P., Mangin, J.-F., Martinot, J.-L., Cachia, A., 2011. “Where do auditory hallucinations come from?”--a brain morphometry study of schizophrenia patients with inner or outer space hallucinations. *Schizophr. Bull.* 37, 212–221. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp081>
- Powers, A.R., van Dyck, L.I., Garrison, J.R., Corlett, P.R., 2020. Paracingulate Sulcus Length Is Shorter in Voice-Hearers Regardless of Need for Care. *Schizophr. Bull.* 46, 1520–1523. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa067>
- Psomiades, M., Fonteneau, C., Mondino, M., Luck, D., Haesebaert, F., Suaud-Chagny, M.-F., Brunelin, J., 2016. Integrity of the arcuate fasciculus in patients with schizophrenia with auditory verbal hallucinations: A DTI-tractography study. *NeuroImage Clin.* 12, 970–975. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.04.013>
- Pugliese, V., Bruni, A., Carbone, E.A., Calabrò, G., Cerminara, G., Sampogna, G., Luciano, M., Steardo, L., Fiorillo, A., Garcia, C.S., De Fazio, P., 2019. Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 271, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.023>
- Qin, X., Chen, J., Zhou, T., 2020. 22q11.2 deletion syndrome and schizophrenia. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 52, 1181–1190. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa113>
- Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., Psych, M.R.C., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol. Psychiatry* 10, 434–449. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001642>
- Raune, D., Kuipers, E., Bebbington, P., 2009. Stressful and intrusive life events preceding first episode psychosis. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 18, 221–228. <https://doi.org/10.1017/S1121189X00000506>
- Ren, H., Wang, Q., Li, C., Li, Z., Li, J., Dai, L., Dong, M., Zhou, J., He, J., Liao, Y., He, Y., Chen, X., Tang, J., 2022. Differences in Cortical Thickness in Schizophrenia Patients With and Without Auditory Verbal Hallucinations. *Front. Mol. Neurosci.* 15.
- Rimol, L.M., Hartberg, C.B., Nesvåg, R., Fennema-Notestine, C., Hagler, D.J., Pung, C.J., Jennings, R.G., Haukvik, U.K., Lange, E., Nakstad, P.H., Melle, I., Andreassen, O.A., Dale, A.M., Agartz, I., 2010. Cortical thickness and subcortical volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 68, 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.036>
- Rollins, C.P.E., Garrison, J.R., Arribas, M., Seyedsalehi, A., Li, Z., Chan, R.C.K., Yang, J., Wang, D., Liò, P., Yan, C., Yi, Z.-H., Cachia, A., Upthegrove, R., Deakin, B., Simons, J.S., Murray, G.K., Suckling, J., 2020. Evidence in cortical folding patterns for prenatal predispositions to hallucinations in schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 10, 387. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01075-y>
- Ronan, L., Fletcher, P.C., 2015. From genes to folds: a review of cortical gyrification theory. *Brain Struct. Funct.* 220, 2475–2483. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0961-z>
- Ronan, L., Voets, N., Rua, C., Alexander-Bloch, A., Hough, M., Mackay, C., Crow, T.J., James, A., Giedd, J.N., Fletcher, P.C., 2014. Differential Tangential Expansion as a Mechanism for Cortical Gyrification. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 24, 2219–2228. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht082>

- Rund, B.R., 2009. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord. J. Psychiatry* 63, 196–201. <https://doi.org/10.1080/08039480902767286>
- Saha, S., Chant, D., McGrath, J., 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 1123–1131. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J., 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2, e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Schizophrenia [WWW Document], n.d. . Natl. Inst. Ment. Health NIMH. URL <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/schizophrenia> (accessed 6.8.22).
- Seeman, M.V., 2019. Schizophrenia Mortality: Barriers to Progress. *Psychiatr. Q.* 90, 553–563. <https://doi.org/10.1007/s11126-019-09645-0>
- Shao, X., Liao, Y., Gu, L., Chen, W., Tang, J., 2021. The Etiology of Auditory Hallucinations in Schizophrenia: From Multidimensional Levels. *Front. Neurosci.* 15, 755870. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.755870>
- Sheehan, D., Lecrubier, Y., Harnett Sheehan, K., Janavs, J., Weiller, E., Keskiner, A., Schinka, J., Knapp, E., Sheehan, M., Dunbar, G., 1997. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur. Psychiatry* 12, 232–241. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83297-X](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83297-X)
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Amaro, E., Williams, S.C.R., Murray, R.M., McGuire, P.K., 2004. Temporal course of auditory hallucinations. *Br. J. Psychiatry* 185, 516–517. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.6.516>
- Shin, S.-E., Lee, J.-S., Kang, M.-H., Kim, C.-E., Bae, J.-N., Jung, G., 2005. Segmented volumes of cerebrum and cerebellum in first episode schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 138, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2004.11.005>
- Slotema, C.W., Aleman, A., Daskalakis, Z.J., Sommer, I.E., 2012. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr. Res.* 142, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.025>
- Sommer, I.E.C., Diederer, K.M.J., Blom, J.-D., Willems, A., Kushan, L., Slotema, K., Boks, M.P.M., Daalman, K., Hoek, H.W., Neggers, S.F.W., Kahn, R.S., 2008. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain J. Neurol.* 131, 3169–3177. <https://doi.org/10.1093/brain/awn251>
- Specht, K., Reul, J., 2003. Functional segregation of the temporal lobes into highly differentiated subsystems for auditory perception: an auditory rapid event-related fMRI-task. *NeuroImage* 20, 1944–1954. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.034>
- Specht, K., Wigglesworth, P., 2018. The functional and structural asymmetries of the superior temporal sulcus. *Scand. J. Psychol.* 59, 74–82. <https://doi.org/10.1111/sjop.12410>
- Steinmann, S., Leicht, G., Mulert, C., 2019. The interhemispheric miscommunication theory of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol., The Neurophysiology of Schizophrenia: A Critical Update* 145, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.02.002>
- Subramaniam, K., Luks, T.L., Fisher, M., Simpson, G.V., Nagarajan, S., Vinogradov, S., 2012. Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron* 73, 842–853. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.024>

- Sun, T., Hevner, R.F., 2014. Growth and folding of the mammalian cerebral cortex: from molecules to malformations. *Nat. Rev. Neurosci.* 15, 217–232. <https://doi.org/10.1038/nrn3707>
- Susser, E.S., Lin, S.P., 1992. Schizophrenia After Prenatal Exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 983–988. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120071010>
- Suzuki, M., Yuasa, S., Minabe, Y., Murata, M., Kurachi, M., 1993. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: A longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 242, 257–261. <https://doi.org/10.1007/BF02190383>
- Takerkart, S., Auzias, G., Brun, L., Coulon, O., 2017. Structural graph-based morphometry: A multiscale searchlight framework based on sulcal pits. *Med. Image Anal.* 35, 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.04.011>
- Thanprasertsuk, S., Likitjaroen, Y., 2021. Pattern of cortical thinning in logopenic progressive aphasia patients in Thailand. *BMC Neurol.* 21, 22. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-02039-x>
- Thornicroft, G., 2011. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br. J. Psychiatry* 199, 441–442. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.092718>
- Torres, U.S., Duran, F.L.S., Schaufelberger, M.S., Crippa, J.A.S., Louzã, M.R., Sallet, P.C., Kanegusuku, C.Y.O., Elkis, H., Gattaz, W.F., Bassitt, D.P., Zuardi, A.W., Hallak, J.E.C., Leite, C.C., Castro, C.C., Santos, A.C., Murray, R.M., Busatto, G.F., 2016. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *NeuroImage Clin.* 12, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.06.002>
- van Erp, T.G.M., Walton, E., Hibar, D.P., Schmaal, L., Jiang, W., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Yao, N., Fukunaga, M., Hashimoto, R., Okada, N., Yamamori, H., Bustillo, J.R., Clark, V.P., Agartz, I., Mueller, B.A., Cahn, W., de Zwarte, S.M.C., Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S., Ophoff, R.A., van Haren, N.E.M., Andreassen, O.A., Dale, A.M., Doan, N.T., Gurholt, T.P., Hartberg, C.B., Haukvik, U.K., Jørgensen, K.N., Lagerberg, T.V., Melle, I., Westlye, L.T., Gruber, O., Kraemer, B., Richter, A., Zilles, D., Calhoun, V.D., Crespo-Facorro, B., Roiz-Santiañez, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., Loughland, C., Carr, V.J., Catts, S., Cropley, V.L., Fullerton, J.M., Green, M.J., Henskens, F.A., Jablensky, A., Lenroot, R.K., Mowry, B.J., Michie, P.T., Pantelis, C., Quidé, Y., Schall, U., Scott, R.J., Cairns, M.J., Seal, M., Tooney, P.A., Rasser, P.E., Cooper, G., Shannon Weickert, C., Weickert, T.W., Morris, D.W., Hong, E., Kochunov, P., Beard, L.M., Gur, R.E., Gur, R.C., Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Belger, A., Brown, G.G., Ford, J.M., Macciardi, F., Mathalon, D.H., O’Leary, D.S., Potkin, S.G., Preda, A., Voyvodic, J., Lim, K.O., McEwen, S., Yang, F., Tan, Y., Tan, S., Wang, Z., Fan, F., Chen, J., Xiang, H., Tang, S., Guo, H., Wan, P., Wei, D., Bockholt, H.J., Ehrlich, S., Wolthuisen, R.P.F., King, M.D., Shoemaker, J.M., Sponheim, S.R., De Haan, L., Koenders, L., Machielsen, M.W., van Amelsvoort, T., Veltman, D.J., Assogna, F., Banaj, N., de Rossi, P., Iorio, M., Piras, F., Spalletta, G., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Corvin, A., Donohoe, G., Kelly, S., Whelan, C.D., Dickie, E.W., Rotenberg, D., Voineskos, A.N., Ciufolini, S., Radua, J., Dazzan, P., Murray, R., Reis Marques, T., Simmons, A., Borgwardt, S., Egloff, L., Harrisberger, F., Riecher-Rössler, A., Smieskova, R., Alpert, K.I., Wang, L., Jönsson, E.G., Koops, S., Sommer, I.E.C., Bertolino, A., Bonvino, A., Di Giorgio, A., Neilson, E., Mayer, A.R., Stephen, J.M., Kwon, J.S., Yun, J.-Y., Cannon, D.M., McDonald, C., Lebedeva, I., Tomyshev, A.S., Akhador, T.,

- Kaleda, V., Fatouros-Bergman, H., Flyckt, L., Karolinska Schizophrenia Project, Busatto, G.F., Rosa, P.G.P., Serpa, M.H., Zanetti, M.V., Hoschl, C., Skoch, A., Spaniel, F., Tomecek, D., Hagenars, S.P., McIntosh, A.M., Whalley, H.C., Lawrie, S.M., Knöchel, C., Oertel-Knöchel, V., Stäblein, M., Howells, F.M., Stein, D.J., Temmingh, H.S., Uhlmann, A., Lopez-Jaramillo, C., Dima, D., McMahon, A., Faskowitz, J.I., Gutman, B.A., Jahanshad, N., Thompson, P.M., Turner, J.A., 2018. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol. Psychiatry* 84, 644–654. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023>
- Van Essen, D.C., 2020. A 2020 view of tension-based cortical morphogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 202016830. <https://doi.org/10.1073/pnas.2016830117>
- Van Essen, D.C., 1997. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 385, 313–318. <https://doi.org/10.1038/385313a0>
- van Haren, N.E.M., Schnack, H.G., Cahn, W., van den Heuvel, M.P., Lepage, C., Collins, L., Evans, A.C., Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S., 2011. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 871–880. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.88>
- van Lutterveld, R., van den Heuvel, M.P., Diederer, K.M.J., de Weijer, A.D., Begemann, M.J.H., Brouwer, R.M., Daalman, K., Blom, J.D., Kahn, R.S., Sommer, I.E., 2014. Cortical thickness in individuals with non-clinical and clinical psychotic symptoms. *Brain J. Neurol.* 137, 2664–2669. <https://doi.org/10.1093/brain/awu167>
- Van Swam, C., Federspiel, A., Hubl, D., Wiest, R., Boesch, C., Vermathen, P., Kreis, R., Strik, W., Dierks, T., 2012. Possible dysregulation of cortical plasticity in auditory verbal hallucinations-A cortical thickness study in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 46, 1015–1023. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.016>
- van Winkel, R., Stefanis, N.C., Myin-Germeys, I., 2008. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr. Bull.* 34, 1095–1105. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn101>
- Vinkers, C.H., Van Gastel, W.A., Schubart, C.D., Van Eijk, K.R., Luykx, J.J., Van Winkel, R., Joëls, M., Ophoff, R.A., Boks, M.P.M., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Kahn, R.S., Meijer, C.J., Myin-Germeys, I., van Os, J., Wiersma, D., 2013. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val¹⁵⁸Met polymorphism. *Schizophr. Res.* 150, 303–311. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.020>
- White, T., Su, S., Schmidt, M., Kao, C.-Y., Sapiro, G., 2010. The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn.* 72, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.009>
- Wildgruber, D., Ackermann, H., Kreifelts, B., Ethofer, T., 2006. Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies, in: Anders, S., Ende, G., Junghofer, M., Kissler, J., Wildgruber, D. (Eds.), *Progress in Brain Research, Understanding Emotions*. Elsevier, pp. 249–268. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)56013-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)56013-3)
- Woollett, K., Maguire, E.A., 2011. Acquiring “the Knowledge” of London’s layout drives structural brain changes. *Curr. Biol. CB* 21, 2109–2114. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.018>
- Wright, I.C., McGuire, P.K., Poline, J.-B., Traverso, J.M., Murray, R.M., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., 1995. A Voxel-Based Method for the Statistical Analysis of Gray and

- White Matter Density Applied to Schizophrenia. *NeuroImage* 2, 244–252. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1032>
- Xu, J., Wang, J., Fan, L., Li, H., Zhang, W., Hu, Q., Jiang, T., 2015. Tractography-based Parcellation of the Human Middle Temporal Gyrus. *Sci. Rep.* 5, 18883. <https://doi.org/10.1038/srep18883>
- Yan, J., Cui, Y., Li, Q., Tian, L., Liu, B., Jiang, T., Zhang, D., Hao Yan, Yan, H., Yan, H., 2019. Cortical thinning and flattening in schizophrenia and their unaffected parents. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 15, 935–946. <https://doi.org/10.2147/ndt.s195134>
- Yun, H.J., Vasung, L., Tarui, T., Rollins, C.K., Ortinau, C.M., Grant, P.E., Im, K., 2020. Temporal Patterns of Emergence and Spatial Distribution of Sulcal Pits During Fetal Life. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 30, 4257–4268. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa053>
- Zakharova, N.V., Mamedova, G.Sh., Bravve, L.V., Kaydan, M.A., Syunyakov, T.S., Kostyuk, G.P., Ushakov, V., 2021. Brain gyrification index in schizophrenia (review, systematic review and meta-analysis). *Procedia Comput. Sci.* 190, 825–837. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.06.097>
- Zevin, J., 2009. Word Recognition, in: Squire, L.R. (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press, Oxford, pp. 517–522. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01881-7>
- Zhao, Y., Zhang, Q., Shah, C., Li, Q., Sweeney, J.A., Li, F., Gong, Q., 2022. Cortical Thickness Abnormalities at Different Stages of the Illness Course in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 79, 560–570. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0799>
- Zubin, J., Spring, B., 1977. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 86, 103–126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>

Titre : Identification de marqueurs morphométriques cérébraux des hallucinations auditives chez les patients souffrant de schizophrénie.

Résumé : Il est à l'heure actuelle bien connu que les patients atteints de schizophrénie présentent des anomalies cérébrales. Bien que celles-ci semblent distribuées sur la plupart des régions cérébrales, certaines aires semblent plus affectées que d'autres. C'est d'autant plus le cas lorsque l'on essaie de mettre en évidence les atteintes corticales spécifiquement dues à la symptomatologie des patients. C'est pourquoi l'objectif principal de la thèse est donc d'essayer de mettre en évidence de potentiels biomarqueurs des hallucinations auditives dans la schizophrénie en utilisant des techniques d'analyse courantes d'imagerie par résonance magnétique (IRM) comme l'épaisseur corticale, couplées à des techniques novatrices basées sur l'organisation structurale des puits sulcaux. L'ensemble des études se base sur des groupes de sujets différents qui incluent 73 patients schizophrènes, dont 53 étaient sujets aux AVH (SZ_AVH+) et 20 dépourvus d'AVH (SZ_AVH-), ainsi que 100 volontaires témoins sains (TVS). Tous les participants ont subi un examen IRM 3T du cerveau. Nous avons examiné les différences d'épaisseur corticale, mais aussi la morphologie des puits sulcaux pour comprendre comment ces facteurs étaient associés à la sévérité de l'AVH. Concernant l'épaisseur corticale, les patients SZ_AVH+ ont exhibé une moindre épaisseur corticale vis-à-vis des TVS dans les régions frontales inférieures incluant l'aire de Broca ainsi que le gyrus de Heschl. L'analyse des puits sulcaux dans le sillon temporal supérieur a mis en évidence un pattern particulier dans le sillon temporal supérieur (STS) gauche chez des patients SZ_AVH+ par rapport aux témoins volontaires sains. Enfin, l'analyse, « cerveau entier » investiguant les patterns sulcaux montre une différence significative de pattern sulcal entre les patients SZ_AVH+ et SZ_AVH- dans le cortex préfrontal droit. L'ensemble de ces résultats montrent que plusieurs particularités morphologiques sont impliquées dans la survenue des AVH. Néanmoins, certaines caractéristiques précoces pourraient être à l'origine d'une cascade de phénomènes menant à d'autres atteintes cérébrales plus tardives. Appréhender un mécanisme aussi complexe que celui des hallucinations auditives nécessite de coupler un éventail d'indices morphométriques.

Mots Clés : Schizophrénie, Hallucination auditives verbales, Épaisseur corticale, Puits sulcaux, Structural Graph-Based Morphometry, Sillon cérébraux Neuroimagerie, Imagerie par résonance magnétique.

Title : Identification of brain morphometric markers of auditory hallucinations in patients with schizophrenia.

Abstract: Currently, it is well known that patients with schizophrenia show brain abnormalities. Even if these abnormalities seem to be distributed over most of the brain regions, some areas seem to be more affected than others. This is especially evident when we aim to identify cortical impairments related to specific schizophrenic symptomatology in patients, such as hallucinations. The main objective of this thesis is to identify potential neural biomarkers of auditory verbal hallucinations (AVH) in schizophrenic patients by using current magnetic resonance imaging (MRI) analysis techniques such as cortical thickness, coupled with innovative techniques based on the structural organization of sulcal pits. We included different groups of subjects in this thesis that consisted of 73 schizophrenic patients, of which 53 were AVH prone (SZ_AVH+) and 20 AVH free (SZ_AVH-), as well as 100 healthy controls (TVS). All participants underwent 3T MRI scans of the brain. We examined differences in cortical thickness, but also sulcal pit morphology to understand how these factors were associated with AVH severity. Regarding cortical thickness, SZ_AVH+ patients exhibited less cortical thickness compared to TVS in inferior frontal regions including Broca's area as well as Heschl's gyrus. Analysis of sulcal pits in the superior temporal sulcus revealed a particular pattern in the left superior temporal sulcus (STS) in SZ_AVH+ patients compared to TVS. Finally, whole brain analysis investigating sulcal patterns showed a significant difference in sulcal pattern between SZ_AVH+ and SZ_AVH- patients in the right prefrontal cortex. Altogether, these results showed that several morphological features are involved in the occurrence of AVH in schizophrenic patients. Nevertheless, some early morphological features could be at the origin of a cascade leading to other subsequent brain damage. Understanding a mechanism as complex as auditory hallucinations requires a multi-scale approach to identify all related morphometric indices.

Keywords : Schizophrenia, Auditory Verbal Hallucination, Cortical Thickness, Sulcal Pits, Structural Graph-Based Morphometry, Neuroimaging, Magnetic Resonance Imaging.

Discipline : Science de la Vie et de la Santé.

Laboratoire : Unité INSERM UMR-S U1237 PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex, France