

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 197

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention : **Psychiatrie, option psychiatrie de la personne âgée**

PAR

**VERNET Rémi François Joseph**  
né le 16/07/1994 à STRASBOURG

-----

**LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DES JONCTIONS TEMPORO-PARIETALES**

**DANS LA CATAPHASIE,**

**UNE ETUDE EXPLORATOIRE EN IRM FONCTIONNELLE**

-----

Président de thèse : **Fabrice BERNA**, Professeur

Directeur de thèse : **Jack FOUCHER**, Maître de conférences



## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2022  
Année universitaire 2022-2023

- président de l'université
- doyen de la faculté
- première vice doyenne de la faculté
- doyens honoraires : (1983-1988)  
(1989-1994)  
(1994-2001)  
(2001-2011)
- chargé de mission auprès du doyen
- responsable administratif

M. BENEVENI MICHEL  
M. BÉCLA JEAN  
MME CHARLOU ANNE  
M. MAHITZ JEAN-MARIE  
M. VINCEMINO GUY  
M. BERLINGER PIERRE  
M. LUGES-BERTRAND  
M. VICENTE ALBERT  
M. EDESMANN GERTHOY



HÔPITALS UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
directeur général : M. GARY MICHAËL

### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL JEAN-LOUIS chaire "génétique humaine" (à compter du 01.11.2002)

### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM BRÛMAT immunologie biologique  
DOLLFUS HÉLÈNE génétique clinique

### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CI*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Disciplines du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	MAP0 CS	- pôle de l'appareil locomoteur - service d'hospitalisation des urgences de traumatologie / HP	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
ALLAOUIS-CHERIF	MAP0 CS	- pôle de gynécologie-obstétrique - service de gynécologie-obstétrique / HP	54.03 gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale option : gynécologie-obstétrique
ANDRES Emmanuel	AP0 CS	- pôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIMED) - service de médecine interne, diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 option : médecine interne
ANJEM Mathieu	MAP0 MCE	- pôle tête et cou-cerv - service de neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 neurologie
MME ANTAL Maria Cristina	MAP0 CS	- pôle de biologie - service de pathologie / Hôpital de Hautepierre - institut d'histologie / faculté de médecine	42.02 histologie, embryologie et cytogénétique (option biologique)
MME ANTON Delphine	MAP0	- pôle d'imagerie - service de radiothérapie / CIMA	47.00 oncologie ; radiothérapie
ARNAUD Laurette	MAP0 MCE	- pôle MIMED - service de rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 rhumatologie
BACHELLIER Philippe	AP0 CS	- pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et transplantation/HP	53.02 chirurgie générale
BAHRAM BRÛMAT	MAP0 CS	- pôle de biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / nouvel hôpital civil - institut d'hématologie et d'immunologie / Hôpital civil / faculté	47.03 immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	MAP0 CS	- pôle hépato-digestif de l'Hôpital civil - institut de recherche sur les Maladies virales et Hépatiques/HC	52.01 gastro-entérologie ; hépatologie option : hépatologie
MME BEAU-FALLER Michèle	MAP0 MCE	- pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HP	44.03 biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	MAP0 CS	- pôle d'imagerie - CME / Activités transversales - unité de neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	47.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BÈCHEUR François	MAP0 MCE	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 chirurgie infantile
BENNA Florence	MAP0 CS	- pôle de psychiatrie, santé mentale et addictologie - service de psychiatrie / Hôpital civil	49.03 psychiatrie d'adultes ; Addictologie option : psychiatrie d'adultes
BERTADRY Gilles	AP0 CS	- pôle de psychiatrie et de santé mentale - service de psychiatrie / Hôpital civil	49.03 psychiatrie d'adultes
BERRY Guillaume	MAP0 MCE	- pôle d'imagerie - service d'imagerie II - neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-pédiatrie/HP	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	AP0 CS	- pôle d'urgences / réanimations médicales / CAP - service des urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 réanimation ; Médecine d'urgence option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	MAP0 MCE	- pôle de gériatrie - service évaluation - gériatrie - Hôpital de la Robertsau	57.01 médecine interne ; addictologie option : pédiatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	MAP0 MCE	- pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de chirurgie plastique et maxillo-faciale / Hôpital civil	50.04 chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; arthrologie
BONNEMAIS Laurent	MAP0 MCE	- pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 pédiatrie
BONNOMET François	MAP0 CS	- pôle de l'appareil locomoteur - service d'orthopédie-traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURDER Tristan	MAP0 MCE	- pôle de spécialités médicales -ophtalmologie / SMO - service d'ophtalmologie / nouvel Hôpital civil	55.02 ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS <sup>1</sup>	services Hospitaliers ou Institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
BOURBIN Rutice	NRPO DS	- rôle tête et cou - ceto - service de neurologie - unité du sommeil / hôpital civil	48.01 neurologie
MME BERGAMO Délic	NRPO NCS	- rôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie générale et digestive / HC	53.00 chirurgie générale
BRUANT-ROOIER Catherine	NRPO CS	- rôle de l'appareil locomoteur - service de chirurgie maxillo-faciale / HC	50.04 option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MME CAILLARD-CHLMANN Sophie	NRPO NCS	- rôle de spécialités médicales, ophtalmologie / AMO - service de néphrologie-dialyse et transplantation / HMC	52.02 néphrologie
CARTELAIN Vincent	NRPO NCS	- rôle urgences - réanimations médicales / centre antipoison - service de réanimation médicale / hôpital de Hautepierre	48.02 réanimation
CHAMPE Nabil	NRPO CS	- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - serv. de chirurgie vasculaire et de transplantation rénale - HMC	51.04 chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire option : chirurgie vasculaire
CHARLES Vrain-Philippe	NRPO NCS	- rôle de l'appareil locomoteur - service de chirurgie du rachis / chirurgie e / HC	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
MME CHARLOUX Anne	NRPO NCS	- rôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / HMC	44.02 physiologie (option biologique)
MME CHARRIOT Anne	NRPO NCS	- rôle tête et cou - ceto. - serv. d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HC	53.01 oto-rhino-laryngologie
MME CHEHARD-NEU Marc-PIerre	NRPO CS	- rôle de biologie - service de pathologie / hôpital de Hautepierre	42.02 Anatomie et cytogène (pathologiques) (option biologique)
CLAVERET Philippe	NRPO CS	- rôle de l'appareil locomoteur - service d'orthopédie-traumatologie du membre supérieur / HC	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANNE Olivier	NRPO NCS	- rôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-ORL - service d'anesthésiologie-réanimation chirurgicale / HMC	48.01 anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (option anesthésiologie-réanimation - type clinique)
COLLONQUE Nicolas	NRPO NCS	- rôle tête et cou-ceto - centre d'investigation clinique / HMC et HC	48.01 neurologie
CORBIER Bernard	NRPO CS	- rôle d'urologie, morphologie et dermatologie - service de dermatologie / hôpital civil	50.01 dermato-vénérologie
DE BLAY de BAIX Frédéric	NRPO CS	- rôle de pathologie thoracique - service de pneumologie / nouvel hôpital civil	51.01 pneumologie
DE BEZE Jérôme	NRPO DS	- rôle tête et cou - ceto - centre d'investigation clinique (CIC) - Ax3 / hôpital de Hautepierre	48.01 neurologie
DEBRY Christian	NRPO CS	- rôle tête et cou - ceto. - serv. d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HC	53.01 oto-rhino-laryngologie
DEWELLE Philippe	NRPO NCS	- rôle de gynécologie-obstétrique - service de gynécologie-obstétrique / hôpital de Hautepierre	54.03 gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale (option gynécologie-obstétrique)
Mme DOUPE-MALTHARY Hélène	NRPO CS	- rôle de biologie - service de génétique médicale / hôpital de Hautepierre	47.04 génétique (type clinique)
ERUNGER Matthieu	NRPO NCS	- rôle de l'appareil locomoteur - service d'orthopédie-traumatologie du membre inférieur / HC	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
MME ENTE-WERLE Natacha	NRPO NCS	- rôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de pédiatrie / hôpital de Hautepierre	54.01 pédiatrie
MME FAUCA Sybille	NRPO DS	- rôle de l'appareil locomoteur - service de chirurgie de la main - ax3 main / hôpital de Hautepierre	50.02 chirurgie orthopédique et traumatologique
MME FAFU-WREWER Samira	NRPO CS	- rôle de biologie - Laboratoire (Institut de virologie / IVM Hus et faculté)	48.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière option bactériologie-virologie biologique
FAITOT François	NRPO NCS	- rôle de pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et transplantation / HC	53.00 chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPO NCS	- rôle de pathologie thoracique - service de chirurgie thoracique / nouvel hôpital civil	51.02 chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPO NCS	- rôle d'onco-hématologie - service d'hématologie / ICAMA	47.01 Hématologie ; transfusion option : hématologie
GALLU Benoît	NCS	- HMC - Institut hospitalo-universitaire - hôpital civil	43.02 radiologie et imagerie médicale
GANSI Afévin	NRPO CS	- rôle d'imagerie - service d'imagerie A. Interventionnelle / nouvel hôpital civil	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
SARNOX Julien	NRPO NCS	- rôle d'imagerie - service d'imagerie A. Interventionnelle / nouvel hôpital civil	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPO NCS	- rôle des spécialités médicales - ophtalmologie / AMO - service d'ophtalmologie / nouvel hôpital civil	53.02 ophtalmologie
GENY Bernard	NRPO CS	- rôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / HMC	44.02 physiologie (option biologique)
GEORG YANRICK	NRPO NCS	- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - serv. de chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / HMC	51.04 chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / option - chirurgie vasculaire
GOQUEL Philippe	NRPO CS	- rôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de chirurgie pédiatrique / hôpital de Hautepierre	54.02 chirurgie infantile
GOCHOT Bernard	NRPO CS	- rôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, biostatistique (MIRVICO) - service de médecine interne et de nutrition / HC	54.04 endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MME SONZALES Maria	NRPO CS	- rôle de santé publique et santé au travail - service de pathologie professionnelle et médecine du travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail

NDM ET PRÉNOMS	CS*	services Hospitaliers du Institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
GOTTENBERG JACQUES-ERIC	NRPO CS	- rôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIMAC) - service de rhumatologie / hôpital Hautepierre	50.01 rhumatologie
HANNICOUCHE THIERRY	NRPO CS	- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / AMO - service de néphrologie-dialyse et transplantation / NMC	52.03 néphrologie
HASSMANN YVES	NRPO NCS	- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / AMO - service des maladies infectieuses et tropicales / NMC	45.03 option : maladies infectieuses
MDE HELMS JULIE	NRPO NCS	- rôle urgences - animations médicales / centre antipoison - service de réanimation médicale / nouvel hôpital civil	48.01 médecine intensive-réanimation
HRODH EDOUARD	NRPO NCS	- rôle tête et cou - cervo - service de neurologie / hôpital de Hautepierre	48.01 neurologie
IMPERIALE ALESSIO	NRPO NCS	- rôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaires / ICANS	48.01 biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI MARIE-EVE	NRPO CS	- rôle de médecine physique et de réadaptation - institut universitaire de réadaptation / clémenceau	48.01 médecine physique et réadaptation
JAULHAC BENOIT	NRPO CS	- rôle de biologie - institut (laboratoire) de sérologie / IEMHUS et faculté	45.01 option : bactériologie-virologie (biologique)
MDE JEANDONNER NATHALIE	NRPO CS	- rôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIMAC) - service d'endocrinologie, diabète et nutrition / MC	54.04 endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MDE JESSEL-MOARE LAURENCE	NRPO NCS	- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de cardiologie / nouvel hôpital civil	51.01 cardiologie
KALTENBACH BRIGITTE	NRPO CS	- rôle de gériatrie - service de médecine interne - gériatrie / hôpital de la robertsau - secteur évaluation - gériatrie / hôpital de la robertsau	53.01 option - gériatrie et biologie du vieillissement
MDE KESSLER LAURENCE	NRPO NCS	- rôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIMAC) - service d'endocrinologie, diabète, nutrition et addictologie Méd. S / MC	54.04 endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSELER ROMAIN	NRPO NCS	- rôle de pneumologie thoracique - service de pneumologie / nouvel hôpital civil	51.01 pneumologie
KWIDO MICHEL	NRPO NCS	- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de chirurgie cardio-vasculaire / nouvel hôpital civil	51.01 chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MDE KORBANOW ANNE-SOPHIE	NRPO CS	- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / AMO - service de médecine interne et d'immunologie clinique / NMC	47.03 immunologie (option clinique)
KREHER STEPHANE	NRPO CS	- rôle d'imagerie - service imagerie II - neuroradio ostéoarticulaire - pédiatrie / H3	43.01 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN RICHIE	NRPO CS	- rôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de néonatalogie et réanimation néonatale (pédiatrie) / NMC	54.01 pédiatrie
KURTZ JEAN-EMMANUEL	NRPO NCS	- rôle d'onco-hématologie - service d'hématologie / ICANS	47.01 option : cancérologie (clinique)
MDE LAURIANE LAURENCE	NRPO CS	- rôle de psychiatrie, santé mentale et addictologie - service d'addictologie / hôpital civil	48.01 psychiatrie d'adultes - addictologie (option : addictologie)
LANG HENRI	NRPO NCS	- rôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de chirurgie urologique / nouvel hôpital civil	52.04 urologie
LAUDEL VINCENT	NRPO CS	- rôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de pédiatrie 2 / hôpital de Hautepierre	54.01 pédiatrie
MDE LEJAY ANNE	NRPO NCS	- rôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - service de chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NMC	51.04 option : chirurgie vasculaire
LE MINOR JEAN-MARIE	NRPO NCS	- rôle d'imagerie - institut d'anatomie normale / Faculté de médecine - service de neuroradiologie, d'imagerie ostéoarticulaire et interventionnelle	42.01 anatomie
LESMINGES JEAN-MARC	NRPO CS	- rôle de biologie - Laboratoire de biochimie générale et spécialisée / LBOS / NMC - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / Hautepierre	62.00 sciences biologiques de pharmacie
LURBER DAN	NRPO NCS	- rôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de dermatologie / hôpital civil	52.01 dermato-vénérologie
LIVERNEAUX PHILIPPE	NRPO NCS	- rôle de l'appareil locomoteur - service de chirurgie de la main - dos main / hôpital de Hautepierre	50.01 chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUT GABRIEL	NRPO NCS	- rôle d'onco-hématologie - service d'oncologie médicale / ICANS	47.01 cancérologie ; radiothérapie (option : cancérologie)
MARK MATHIEU	NRPO NCS	- rôle de biologie - département génomique fonctionnelle et cancer / MIMAC	54.06 biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN THIERRY	NRPO NCS	- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / AMO - service de médecine interne et d'immunologie clinique / NMC	47.03 immunologie (option clinique)
MDE MARCAUX CÉCILE	NRPO NCS	- rôle de pneumologie thoracique - service de pneumologie / nouvel hôpital civil	51.01 pneumologie ; addictologie
MDE MATHELIN ESTER	NRPO CS	- rôle de gynécologie-obstétrique - unité de sénologie / ICANS	54.03 gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
MALMEYER LAURENT	NRPO CS	- rôle d'onco-hématologie - Laboratoire d'hématologie biologique - hôpital de Hautepierre - institut d'hématologie / faculté de médecine	47.01 hématologie ; transfusion (option hématologie biologique)

NOM ET PRÉNOMS	CS*	services hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
MAZUVCOTTEU Jean-Philippe	NRPO CS	- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel hôpital civil	53.03 chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPO MCS	- rôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de mycologie médicale (PMH HUS)	46.02 parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES JEAN-WILHEM	NRPO CS	- rôle d'anesthésiologie / réanimations chirurgicales / SAMU-ORLUS - service d'anesthésiologie-réanimation chirurgicale / NHC	48.01 option : anesthésiologie-réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPO MCS	- institut de physiologie / faculté de médecine - rôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / NHC	44.02 physiologie (option biologique)
MEYER NICOLAS	NRPO MCS	- rôle de santé publique et santé au travail - Laboratoire de biostatistiques / hôpital civil - biostatistiques et informatique / faculté de médecine / hôpital civil	46.04 biostatistiques, informatique médicale et technologie de communication (option biologique)
MIZIANI FÉLIX	NRPO CS	- rôle urgences - réanimations médicales / centre anti-poison - service de réanimation médicale / Nouvel hôpital civil	48.02 réanimation
MOHABBIEH LAURENT	NRPO CS	- rôle de pharmacie-pharmacologie - Labo. de neurobiologie et pharmacologie cardio-vasculaire- SATZES/ F&C	48.01 option : pharmacologie fondamentale
MOSEL Olivier	NRPO MCS	- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de cardiologie / Nouvel hôpital civil	51.02 cardiologie
MOULIN BRUNO	NRPO CS	- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / HMO - service de néphrologie-dialyse et transplantation / NHC	52.03 néphrologie
MUTTER Didier	NRPO MCS	- rôle hépato-digestif de l'hôpital civil - service de chirurgie viscérale et digestive / NHC	52.02 chirurgie digestive
NAMER Cécile Jacques	NRPO CS	- rôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPO MCS	- rôle d'imagerie - service de radiothérapie / ICANS	47.02 cancérologie ; radiothérapie option radiothérapie biologique
NOLL ERIC	NRPO MCS	- rôle d'anesthésie - réanimation chirurgicale SAMU-ORLUS - service anesthésiologie et de réanimation chirurgicale - HP	48.01 anesthésiologie-réanimation
OHANA Mickael	NRPO MCS	- rôle d'imagerie - service d'imagerie B - imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN RUDOLPH	NRPO CS	- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service de cardiologie / Nouvel hôpital civil	51.02 cardiologie
MME OLLAND ANNE	NRPO MCS	- rôle de pathologie thoracique - service de chirurgie thoracique / Nouvel hôpital civil	51.03 chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MME PAILLARD CATHERINE	NRPO CS	- rôle médico-chirurgicale de pédiatrie - service de pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 pédiatrie
PELACCA THIERRY	NRPO MCS	- rôle d'anesthésie / réanimation chirurgicales / SAMU-ORLUS - centre de formation et de recherche en pédocologie des sciences de la santé / Faculté	48.01 réanimation ; médecine d'urgence option : médecine d'urgences
MME PERRETTA SILVANA	NRPO MCS	- rôle hépato-digestif de l'hôpital civil - service de chirurgie viscérale et digestive / Nouvel hôpital civil	52.02 chirurgie digestive
PESSAUX PATRICK	NRPO CS	- rôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie viscérale et digestive / Nouvel hôpital civil	52.02 chirurgie digestive
PETIT THIERRY	CCP	- ICANS - département de médecine oncologique	47.02 cancérologie ; radiothérapie option : cancérologie clinique
PIVOT Xavier	NRPO MCS	- ICANS - département de médecine oncologique	47.02 cancérologie ; radiothérapie option : cancérologie clinique
POTTESCHER Julien	NRPO CS	- rôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-ORLUS - service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale / Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (option clinique)
PRADONAC ALAIN	NRPO MCS	- rôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diététologie (MARCO) - service de médecine interne et nutrition / hôpital de Hautepierre	44.04 nutrition
PROUET FRANÇOIS	NRPO CS	- rôle tête et cou - service de neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 neurochirurgie
DR RAUL JEAN-SÉBASTIEN	NRPO CS	- rôle de biologie - service de médecine légale, consultation d'urgences médico-judiciaires et Laboratoire de toxicologie / Faculté et NHC - institut de médecine légale / Faculté de médecine	46.02 médecine légale et droit de la santé
ROHMUND JEAN-MARIE	NRPO MCS	- rôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service d'hépatogastro-entérologie et d'assistance nutritionnelle / HP	52.01 option : gastro-entérologie
DR ROCI ROMÈS	NRPO MCS	- rôle de biologie - département biologie du développement et cellules souches / IABMC	44.01 biochimie et biologie moléculaire
ROHE BERTRAND	NRPO CS	- rôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie générale et digestive / HP	53.02 chirurgie générale
ROMAIN BRUNO	NRPO MCS	- rôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie générale et digestive / HP	53.02 chirurgie générale
MME ROSSEVAL-BERNAUD SYLVIE	NRPO MCS	- rôle médico-chirurgicale de pédiatrie - service de pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 pédiatrie
MME ROY CATHERINE	NRPO CS	- rôle d'imagerie - service d'imagerie B - imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANAYES NICOLAÏ	NRPO MCS	- rôle de gynécologie-obstétrique - service de gynécologie-obstétrique / HP	54.03 gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale option - gynécologie-obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
BAUER ANDRÉ	KRPD HCS	- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service d'ophtalmologie / nouvel hôpital civil	51.02 ophtalmologie
BAULEAU ETIENNE-ANDRÉ	KRPD HCS	- rôle de santé publique et santé au travail - service de santé publique / hôpital civil - biostatistiques et informatique / faculté de médecine / HC	46.04 biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (option biologie)
BAUBINE CHRISTIAN	RPD CS	- rôle d'urologie, morphologie et dermatologie - service de chirurgie urologique / nouvel hôpital civil	52.04 urologie
MME BCHATZ CLAUDE	KRPD CS	- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service d'ophtalmologie / nouvel hôpital civil	51.02 ophtalmologie
MME BICHUTH-BOLARD CAROLINE	KRPD HCS	- rôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / nouvel hôpital civil	47.04 génétique (option biologie)
BONHEDER FRANÇOIS	KRPD CS	- rôle urgences - réanimations médicales / centre antipoison - service de réanimation médicale / hôpital de Hautepierre	48.02 réanimation
MME BÖHRDNER CARMEN	KRPD CS	- rôle de psychiatrie et de santé mentale - service de psychothérapie pour enfants et adolescents / HC	49.04 pétopychiatrie ; addictologie
SCHULTZ PHILIPPE	KRPD HCS	- rôle tête et cou - CETO - service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HC	55.04 oto-rhino-laryngologie
BERRATY LAWRENCE	KRPD CS	- rôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service d'hépatogastro-entérologie et d'assistance nutritive/HC	52.05 gastro-entérologie ; hépatologie ; addictologie (option hépatologie)
BELLA JEAN	KRPD HCS	- rôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MARECO) - service de rhumatologie / hôpital de Hautepierre	50.01 rhumatologie
STERHAN DOMINIQUE	KRPD CS	- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service des Maladies vasculaires-HM-Pharmacologie clinique/HM	51.04 option : médecine vasculaire
MME TRANCHANT CHRISTINE	KRPD CS	- rôle tête et cou - CETO - service de neurologie / hôpital de Hautepierre	49.02 neurologie
VEILLEN FRANÇOIS	KRPD CS	- rôle d'imagerie - service d'imagerie T - imagerie viscérale, ORL et mammaire / HC	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN MICHEL	KRPD HCS	- rôle de santé publique et santé au travail - département de santé publique / secteur 1 - épidémiologie et économie de la santé / hôpital civil - Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 épidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologie)
VETTER CÉCILE	KRPD HCS	- rôle de médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MARECO) - service de médecine interne, diabète et maladies métaboliques/HC	52.05 option : gastro-entérologie
VICAILHET RICHÈTE	KRPD CS	- rôle de psychiatrie et de santé mentale - service de psychiatrie d'urgences, de liaison et de psychotraumatologie / hôpital civil	49.03 psychiatrie d'adultes
VIVILLE STÉPHANE	KRPD HCS	- rôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de pathologies tropicales / Faculté	54.05 biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologie)
VOGEL THOMAS	KRPD CS	- rôle de gériatrie - service de soins de suite et réadaptation gériatrique/hôpital de la sobartau	51.01 option : gériatrie et biologie du vieillissement
M. WEBER JEAN-CHRISTOPHE PIERRE	KRPD CS	- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de médecine interne / nouvel hôpital civil	51.02 option : médecine interne
WOLF PHILIPPE	KRPD HCS	- rôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie générale et de transplantations multiorganes / HC - coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 chirurgie générale
MME WOLFF VALÉRIE	KRPD CS	- rôle tête et cou - unité neurovasculaire / hôpital de Hautepierre	49.02 neurologie

HC : hôpital civil - HM : hôpital de Hautepierre - HMC : nouvel hôpital civil - HTM : niveau technique de microbiologie

\* : CS (chef de service) ou HCS (non chef de service hospitalier) - Cpl : chef de service par intérim - Csp : chef de service provisoire (un an)

OU : chef d'unité fonctionnelle

RD : rôle RD (responsable de rôle) ou RMD (non responsable de rôle)

CONS : consultanat hospitalier (pour suite des fonctions hospitalières sans chef de service)

DIR : directeur

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
CALVEL LAURENTE	KRPD CS	- rôle spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de soins palliatifs / HMC	46.05 médecine palliative
HABERKOSTER FRANÇOISE	CS	- rôle hépato-digestif - service de gastro-entérologie - HMC	52.02 gastro-entérologie
SALVAT ERIC	CS	- rôle tête-cou - centre d'évaluation et de traitement de la douleur / HC	48.04 thérapeutique, médecine de la douleur, addictologie

## B1 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES (UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU)-PH)

NOM et Prénoms	CS*	services hospitaliers ou institut / localisation	sous-section du conseil national des universités
ASH ATTAUD		- rôle d'imagerie - service de Médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICMM	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
MME AYMS-DISTACH ESTELLE		- rôle de pharmacologie - unité de pharmacologie clinique / faculté de médecine	48.03 pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie option : pharmacologie fondamentale
BENOTMAHE IJES		- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de Néphrologie-transplantation / NMC	52.03 néphrologie
MME BACHALANA VALÉRIE		- rôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / nouvel hôpital civil	47.04 génétique (option biologique)
BLANDET CYNTHIE		- rôle d'imagerie - service de Médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICMM	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUBIBES OUIFIER		- rôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOVER RÉRÉ		- rôle de biologie - institut de bactériologie / faculté de médecine	45.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière option bactériologie-virologie biologique
MME BRU VALÉRIE		- rôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de mycologie médicale/PTM HUS - institut de parasitologie / faculté de médecine	46.02 parasitologie et mycologie (option biologique)
MME BUND CAROLINE		- rôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICMM	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CASAPITO RAPHAËL		- rôle de biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / nouvel hôpital civil	47.03 immunologie
CAZZATO ROBERTO		- rôle d'imagerie - service d'imagerie à interventionnelle / NMC	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
MME CERULA HÉLÈNE		- rôle tête-cou - service de neurochirurgie / HP	48.02 neurochirurgie
SERLINE JOCELYN		- rôle de biologie - département de biologie structurale intégrative / IASMC	47.02 cancérologie ; radiothérapie (option biologique)
CHEVREY THOMAS		- rôle de biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / nouvel hôpital civil	47.03 immunologie (option biologique)
CHOQUET PHILIPPE		- rôle d'imagerie - UFSAZ - imagerie préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL RAPHAËL		- rôle urgences - réanimations médicales / centre antipoison - service de réanimation médicale / hôpital de Hautepierre	48.02 réanimation
MME COCOEANU ELENA MIHAELA		- rôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - service des maladies vasculaires-HTA-pharmacologie clinique / NMC	31.04 option : médecine vasculaire
DALL-YOUSSEF AHMED HASSAM		- rôle de biologie - Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire / NMC	44.01 biochimie et biologie moléculaire
DANION FRANÇOIS		- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service des maladies infectieuses et tropicales / NMC	48.03 option : maladies infectieuses
DELORME JEAN-BAPTISTE		- rôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - service de chirurgie générale et digestive / HP	53.02 chirurgie générale
DEVIS DIDIER		- rôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / nouvel hôpital civil	47.04 génétique (option biologique)
MME DIKELASHVILI VÉRA		- rôle tête et cou - ceto - service de neurologie / hôpital de Hautepierre	48.01 neurologie
DOULE RSEDI		- rôle de biologie - Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire / NMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
MME ENACHE FINA		- rôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / IASMC	44.02 physiologie
MME FANTUGIA-JACAMON AUDREY		- rôle de biologie - service de médecine légale, consultation d'urgences médico-judiciaires et - Laboratoire de toxicologie / faculté et HO - institut de médecine légale / faculté de médecine	48.03 médecine légale et droit de la santé
FELTEN RENAUD		- rôle tête et cou - ceto - centre d'investigation clinique (CIC) - AXS / hôpital de Hautepierre	48.04 thérapeutique, médecine de la douleur, addictologie
FLUBETTI DENIS	CS	- rôle de biologie - Labo. de parasitologie et de mycologie médicale / PTM HUS et faculté	46.02 parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHEE JOCK		- institut de physiologie / faculté de médecine - rôle de psychiatrie et de santé mentale - service de psychiatrie / hôpital civil	44.02 physiologie (option clinique)
GAUTNER HÉLÈNE		- rôle de biologie - Laboratoire institut de virologie / PTM HUS et faculté	45.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière option bactériologie-virologie biologique
SIANNINI MARGHERITA		- rôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / NMC	44.02 physiologie (option biologique)
GIES VINCENT		- rôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de médecine interne et d'immunologie clinique / NMC	47.03 immunologie (option clinique)
GRILLON ANTOINE		- rôle de biologie - institut (laboratoire) de bactériologie / PTM HUS et faculté	45.01 option : bactériologie-virologie (biologique)



NOM et PRÉNOMS	CS*	services hospitaliers ou institut / localisation	sous-section du conseil national des universités
GUERIN ERIC		- Pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HC	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY AURÉLIE		- Pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - service de médecine interne et d'immunologie clinique / HMC	47.03 immunologie (option clinique)
MME HADJAN-SABTEI LEUDA		- Pôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICAM	43.01 biophysique et médecine nucléaire
HUBBLE PATRICE		- Pôle d'imagerie - service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICAM - service de biophysique et de médecine nucléaire / HMC	43.01 biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		- Pôle de biologie - département génomique fonctionnelle et cancer / MSMC	47.04 génétique (option biologique)
MME KEMMEL VÉRONIQUE		- Pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HC	44.01 biochimie et biologie moléculaire
KOCH BOUTAUME		- Institut d'anatomie normale / Faculté de médecine	42.01 anatomie (option clinique)
MME KRASIV-RACINI Agata		- Pôle de médecine physique et de réadaptation - Institut universitaire de réadaptation / CEMENCEAU	49.06 Médecine physique et réadaptation
MME LAMOUR VALÉRIE		- Pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HC	44.01 biochimie et biologie moléculaire
MME LANWER BEATRICE		- Institut d'histologie / Faculté de médecine - Pôle de biologie - service de pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 histologie, embryologie et cytogénétique (option biologique)
LEVAHUI THOMAS		- Pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire / HC	44.03 biologie cellulaire
LECONTRÉ LISE		- Pôle de gynécologie-obstétrique - service de gynécologie-obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale (option gynécologie-obstétrique)
LENDORMAND ODRIC		- Pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de dermatologie / Hôpital civil	50.03 dermato-venéréologie
LEHERMITTE BENOÎT		- Pôle de biologie - service de pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ JEAN-CHRISTOPHE		- Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - service de chirurgie plastique et maxillo-faciale / Hôpital civil	55.03 chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIQUET LAURENT		- Pôle de biologie - Laboratoire d'hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et HMC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte - biologique)
MME MOUTOU CÉLINE ép. GUNTHER	CS	- Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic préimplantatoire / CMO Schiltigheim	54.06 biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER JEAN		- Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital civil	47.04 génétique (option biologique)
MME NICOLAZ ALINA		- Pôle de biologie - service de pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option clinique)
MME NOURAY NATHALIE		- Pôle de santé publique et santé au travail - service de pathologie professionnelle et de médecine du travail / HC	46.02 médecine et santé au travail (option clinique)
RENCEAC'H ENGB		- Pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire / HMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
RAFF ALEXANDER		- Pôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
MME RITON AMÉLIE		- Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / HMC	47.04 génétique (option biologique)
ROP RAOUÏ		- Pôle d'imagerie - Unité de neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 radiologie et imagerie médicale (option clinique)
MME PORTER LOUISE		- Pôle de biologie - service de génétique médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 génétique (type clinique)
PREVOST GILLES		- Pôle de biologie - Institut (laboratoire) de bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 option : bactériologie-virologie (biologiques)
MME RADOSEVIC MIJOSKA		- Pôle de biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital civil	47.03 immunologie (option biologique)
MME REIX NATALIE		- Pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire / HMC - service de chirurgie / ICAM	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
MME RICHU MARTINE		- Pôle de pathologie thoracique - service de physiologie et explorations fonctionnelles / HMC	44.02 physiologie (option clinique)
ROQUE PATRICK (cf. A2)		- Pôle de biologie - Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire / HMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
MME SOLLAND DEGHINE		- Pôle de biologie - Laboratoire d'hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 hématologie ; transfusion (type mixte - hématologie)
MME SURREST ELISABETH		- Pôle tête et cou - service de neurologie - unité de pathologie du sommeil / HC	49.01 neurologie
MME SABOU ALINA		- Pôle de biologie - Laboratoire de parasitologie et de mycologie médicale / PTM HUS - Institut de parasitologie / Faculté de médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MME SCHNEIDERER SOPHIE		- Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital civil	47.04 génétique



NOM ET PRÉNOMS	CS*	services hospitaliers ou institut / Localisation	sous-section du conseil national des universités
SCHRAMM Frédéric		- Pôle de biologie - Institut (laboratoire) de bactériologie / STM Hus et faculté	45.01 option : bactériologie-virologie (biologique)
MRE ABUS MORGANE		- Pôle de biologie - Laboratoire de virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 bactériologie-virologie, hygiène hospitalière option : bactériologie-virologie
MRE BOZDET Christèle		- Pôle de Médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIMICO) - service de rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 rhumatologie
MRE TALABRAND-RESCOU Emile		- Pôle de biologie - Institut (laboratoire) de bactériologie / STM Hus et faculté	45.01 option : bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy		- Pôle de pathologie thoracique - service de physiologie et explorations fonctionnelles / HEC	44.02 physiologie (option clinique)
MRE TALON Isabelle		- Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - service de chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 chirurgie infantile
TELETIN Marlene		- Pôle de biologie - service de biologie de la reproduction / CMCO schiltigheim	54.05 biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent		- Pôle de biologie - Laboratoire d'immunologie biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 hématologie : transfusion option hématologie biologique
MRE VELAY-BUSCH Aurélie		- Pôle de biologie - Laboratoire de virologie / Hôpital civil	45.01 bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière option bactériologie-virologie biologique
MRE VILLARD Odile		- Pôle de biologie - Labo. de parasitologie et de mycologie médicale / STM Hus et fac	45.02 parasitologie et mycologie (option biologique)
MRE ZALOCZY Ariane Ép. MARGANTON		- Pôle Médico-chirurgical de pédiatrie - service de pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 pédiatrie
DOLL Jeffrey		- Pôle de pathologie thoracique - service de physiologie et d'explorations fonctionnelles / HC	44.02 physiologie (option clinique)

### B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Dr BONAH Christian Pascal	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LeavS) Institut d'anatomie pathologique	71	épistémologie - histoire des sciences et des techniques
---------------------------	---	----	---

### B3 – MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

MRE CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - équipe IMU / faculté de médecine	63	Neurosciences
M. DILLENBERG Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - équipe IMU / faculté de médecine	63	Neurosciences
Dr KESSEL Nita	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LeavS) Institut d'anatomie pathologique	71	épistémologie - histoire des sciences et des techniques
Dr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - équipe IMU / faculté de médecine	63	Neurosciences
MRE MIAILLER Océane	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LeavS) Institut d'anatomie pathologique	71	épistémologie - histoire des sciences et des techniques
MRE SCARPONE Marjanna	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LeavS) Institut d'anatomie pathologique	71	épistémologie - histoire des sciences et des techniques
MRE THOMAS Marion	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LeavS) Institut d'anatomie pathologique	71	épistémologie - histoire des sciences et des techniques
Dr VAGNEBON Frédéric	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LeavS) Institut d'anatomie pathologique	71	épistémologie - histoire des sciences et des techniques
Dr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'épistémologie des sciences de la vie et de la santé (LeavS) Institut d'anatomie pathologique	71	épistémologie - histoire des sciences et des techniques

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

MRE ASS. DUMAS Clotilde  
 DR ASS. BRIER Jean-Luc  
 MRE ASS. GROE-BETHOU Anne  
 DR ASS. BUILLOU Philippe  
 DR ASS. WILD Philippe  
 DR ASS. OULIERE Fabien

### C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

DRE CHAMBE Juliette  
 DR LORENZO Mathieu

### C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

DRE DELACOUR Chloé  
 DR GIACOMINI Antoine  
 DR HOLLANDER David  
 DRE SAMUELWE Anne-Elisabeth  
 DR SCHMITT Yannick

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

DR AIRTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle médico-chirurgical de pédiatrie</li> <li>- service de réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / MR</li> </ul>
DR DEMARCHE Martin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle oncologie médico-chirurgicale et d'hématologie</li> <li>- service d'oncologie médicale / ICMS</li> </ul>
MME DRE POUR-EUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle de pharmacie-pharmacologie</li> <li>- service de pharmacie-stérilisation / nouvel hôpital civil</li> </ul>
DR KARDON Patrick	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle de gériatrie</li> <li>- service de soins de suite de longue durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau</li> </ul>
DR LEBEVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle de spécialités médicales - ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- service des maladies infectieuses et tropicales / nouvel hôpital civil</li> </ul>
DR RUBANO Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle de santé publique et santé au travail</li> <li>- service de santé publique - OMS / hôpital civil</li> </ul>
MME DRE PETIT Fiore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle de spécialités médicales - ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- UESA</li> </ul>
DR PIRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle de gynécologie et d'obstétrique</li> <li>- service de gynécologie-obstétrique / OMS</li> </ul>
DR REY David	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle spécialités médicales - ophtalmologie / SMO</li> <li>- "Le trait d'union" - centre de soins de l'infection par le VIH / nouvel hôpital civil</li> </ul>
MME DRE KNOE QUATEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle Locomax</li> <li>- service de chirurgie séptique / hôpital de Haute-pierre</li> </ul>
MME DRE KOMAROVA Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle de gynécologie et d'obstétrique</li> <li>- centre clinico-biologique d'AMP / OMS</li> </ul>
DR TOKOMAYOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle médico-chirurgical de pédiatrie</li> <li>- service des urgences médico-chirurgicales pédiatriques / hôpital de Haute-pierre</li> </ul>
MME DRE WISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pôle urgences - SAMU67 - médecine intensive et réanimation</li> <li>- SAMU</li> </ul>

### F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'institut)  
 CHAMBON PIERRE (biochimie et biologie moléculaire)  
 MANDEL JEAN-LOUIS (généétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2010 au 31 août 2013)**  
 BELLOC JEAN-PIERRE (service de pathologie)  
 CHRISTMANN DANIEL (maladies infectieuses et tropicales)  
 DAMICH JEAN-MAÏE (psychiatrie)  
 GAUQUEZ DANIEL (physique biologique)  
 KEMPF JEAN-FRANÇOIS (chirurgie orthopédique et de la main)  
 KOPPELMANN JACQUES (urgences médico-chirurgicales adultes)  
 MULLER ANDRÉ (centre d'évaluation et de traitement de la douleur)  
 SOUL GÉRALD (cardiologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2011 au 31 août 2014)**  
 DANON ANNE (pédiopsychiatrie, addictologie)  
 DIEUVYSSON PIERRE (anesthésiologie et réanimation chirurgicale)  
 HEIKENRICH SAOUL (hématologie)  
 STEB JEAN-PAUL (chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**  
 Mme QUON Elisabeth (pneumologie)

### F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. BOLER LUC                      DMU-31                      IBCAD

### F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

PT CHARRON DOMINIQUE	(2019-2020)
PT WINTZ ABDEL	(2019-2020)
PT LAND NAÏBE B.	(2019-2020)
PT MAHE ANTOINE	(2019-2020)
PT MASTELL ANTOINE	(2019-2020)
PT REIS JACQUES	(2019-2020)
PTA ACHIERES CATHARINE	(2019-2020)

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ATLÉFF Michel (Chirurgie Digestive) / 01.09.84	BUNTEMANN Francis (Généraliste) / 01.09.07
BARDI Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.21	BUSTE Daniel (Neurologie) / 01.09.88
BALCAUT Jean-Jacques (Gynécologie Obstétricale) / 01.09.21	LAHO-Gallini (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.88
BARDOT-Perle (Cardiologie) / 01.09.11	LANGER Bruno (Neurologie) / 01.09.11
BATZDORF-LASER ANDRÉ (Anatomie Pathologique) / 01.09.84	LEFF Jean-Marc (Généraliste) / 01.09.82
BAUMANN René (Médecine gastro-entérologie) / 01.09.10	LENGROND Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERDRA Jean-François (Cardiologie) / 01.09.18	LITZ Patrick (Néologie) / 01.09.10
BERTEL Marc (Généraliste) / 01.09.10	MALLOT Claude (Anatomie humaine) / 01.09.21
BERTE Michel (Généraliste) / 01.09.08	MATTE Michel (Bactériologie et Mycologie) / 01.09.10
BURCK Jean-François (Médecine Interne) / 15.10.17	MARTEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.10
BUCCHIERI (Radiologie) / 01.09.91	MARON Fabrice (Généraliste) / 01.09.14
BODINI BURCK Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARTEL Christian (Neurologie) / 01.09.10
BOUBLET Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MAVREAU Jacques (Chirurgie Digestive) / 01.09.10
BOUQUET Pascal (Radiologie) / 01.09.10	MARZ Jean-Jacques (Bactériologie et Histologie Cellulaire) / 01.09.88
BRECHENBACH Claude (Chirurgie) / 01.09.29	MESSE Jean-François / 01.09.07
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétricale) / 01.09.10	METZ Christian (Chirurgie Générale) / 01.09.10
BROCARD Guy (Neurologie) / 01.09.88	METZ Marie (Bactériologie, Immunologie) / 01.09.10
BROSTEN Claude (Psychiatrie) / 01.09.10	MONTE Jean (Bactériologie) / 01.09.11
CAVTECHOUAISH (Médecine et Santé au Travail) / 01.09.17	MORAND Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZMAYE Jean-François (Généraliste) / 01.09.14	MORAND Michel (Gynécologie-Obstétricale) / 01.09.10
CAWNY Maxime (Dermatologie) / 01.09.88	DUDET Pierre (Biologie Cellulaire) / 01.09.11
CAWNY Michel (Cardiologie) / 01.09.10	PARDON Jean-Louis (Neurologie Cellulaire) / 01.09.10
CELLY Anne-Marie (Généraliste) / 01.09.10	PATTE Michel (Généraliste) / 01.09.10
CHOLASRE Jacques (Chirurgie Générale) / 01.09.10	PIRE PAUL Gabrielle (Neurologie) / 01.09.11
CLARFF Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 11.10.58	PIROT Michel (Endocrinologie) / 01.09.10
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POCTEAU Thierry (Néphrologie-Médecine) / 01.09.10
CONANTINOUCCI Lucile (Biophysique et Médecine Nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie Générale) / 01.09.88
COTTMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYER Jean (Gynécologie-Obstétricale) / 01.09.09
COFFRE Michel (Endocrinologie) / 01.09.17	REYER Marc (BUL. Développement) / 01.09.10
COUDON Bernard (Médecine Générale) / 01.09.10	REYER Guy (Physiologie) / 01.09.14
COUDOUH Patrick (Généraliste) / 01.09.10	SAVOEN Philippe (Médecine Nucléaire) / 01.09.10
COUDOUH Jean-François (Anatomie) / 01.09.11	SCHNEIDER (Chirurgie Infantile) / 01.09.04
COUDOUH Bernard (Chirurgie Cardiovasculaire) / 01.09.10	SCHNEIDER Guy (Gynécologie-Obstétricale) / 01.09.01
COUDOUH Michel (Chirurgie et Histologie) / 01.09.02	SCHNEIDER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.10
COUDOUH Michel (Néologie) / 01.09.05	SCHNEIDER (Radiologie) / 01.09.11
FLAMANT Jacques (Gynécologie) / 01.09.00	SEK Jean (Anatomie humaine) / 01.09.08
GAZ Gélise (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.11	SEYER Annie (Neurologie) / 01.09.10
GAZ Jean-François (Chirurgie) / 01.09.14	STORCK Jean-Luc (DR) / 01.09.10
HADJILAMMAN Michel (Médecine Nucléaire) / 01.09.10	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
HADJILAMMAN Georges (Histologie Biologique) / 01.09.09	STOLL Jean-Louis (Physiologie) / 01.09.01
HARDY Daniel (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.01
HART Marc (Médecine Interne) / 01.09.10	THOM Jean-Daniel (Médecine Nucléaire) / 01.09.09
JACQUES Didier (Histologie) / 01.09.17	TORCO Jean (Radiologie) / 01.09.01
JACQUEN Daniel (Chirurgie Générale) / 01.09.11	VALTONNEYS Philippe (Médecine Physique et Réhabilitation) / 01.09.10
JESI Michel (Médecine Physique et Réhabilitation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marc (Anatomie pathologique) / 01.09.10
KARL Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.10	WALTER René (Anatomie Pathologique) / 01.09.00
KERF Pierre (Chirurgie Orthopédique) / 01.09.08	WELM Jean-Marie (Chirurgie Thoracique) / 01.09.11
KREHER Michel / 01.09.88	WELM Rolf (Chirurgie Maxillo-faciale) / 01.09.08
KRIST Jean-Georges (Chirurgie Maxillo-faciale) / 01.09.10	WILLARD Daniel (Néologie) / 01.09.08
KRIST Jean (Neurologie) / 01.09.07	WOLFFRAM-GARD, Bernée (Anatomie) / 01.09.88
KRIST Jean-Louis (Neurologie) / 01.09.08	

## Légende des adresses :

RAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kitchener - F - 67083 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.75.20 - Fax : 03.88.85.75.18 ou 03.88.85.54.87

## HOSPITAL UNIVERSITARIO DE STRASBOURG (HUS)

- HUS - Avenue Moltke CHU L, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.07.00
- HC - Hôpital CHU L, place de l'Hôpital - BP 425 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.87.88
- HUS - Hôpital de Neuchapelle : Avenue Moltke - B.P. 40 - F - 67083 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- Hôpital de Leckersheim : 03, rue Himmrich - F - 67010 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.87.11
- Hôpital de l'Étoile : 01, rue Dreyfus - 67000 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.87.88

ICMS : Institut de Chimie Organique Strasbourg - 17 rue Albert Calville - 67080 Strasbourg - Tél. : 03.88.76.62.64

CMCO : Centre Médico-Chirurgical et Odontologique, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67103 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.83.83.00

C.C.O.M. : Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main - 10, avenue Baumert - B.P. 95 - F - 67403 Illkirch-D'Alsace Cedex - Tél. : 03.88.85.20.00

S.F.S. : Stabilitément Français du Sang - Alace - 10, rue Salkowski - BP 470 - 67020 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.81.21

IDC : Institut Interdisciplinaire de Recherche Clinique - CHU de Strasbourg et UCCAM (Unité pour la Gestion des Traitements des Casiers d'Assurance Maladie) - 41, boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur.

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES  
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## SERMEN D'HIPPOCRATE

(Version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.*

*Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».*

## REMERCIEMENTS

**Au Professeur Fabrice BERNA**, je vous remercie d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury de ma thèse. Merci pour votre enseignement de la psychiatrie en cours et en stage, pour votre bienveillance ainsi que pour vos encouragements pour les diverses formations pour lesquelles j'ai pu solliciter votre recommandation.

**Au Docteur Olivier MAINBERGER**, je te remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Ton accueil et ton humanité lors de mon stage d'externat a été pour beaucoup dans mon choix de spécialité.

**Au Docteur Jack FOUCHER**, je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour ce sujet de thèse, et d'avoir guidé mes premiers pas en recherche. Ta passion pour la clinique et la recherche en psychiatrie et neurosciences sont communicatives.

A Martin et Hippolyte, compagnons de la première heure dans les neurosciences, et j'espère pour de nouvelles aventures bientôt.

A toute ma famille et mes amis pour leur amour et leur soutien dans ce travail de thèse. A Jean-Rémi pour ton amitié fidèle à travers toutes ces années d'étudiant et d'interne. A Thérèse et Jean-Eudes merci pour votre relecture.

A mon père, toi qui es à l'origine de ma vocation médicale. Ta curiosité intellectuelle et ta bienveillance tracent ma route.

A Marie, pour ton inspiration et ton amour

## Liste des abréviations

(correspondance anglaise en italique)

AAL : atlas anatomique automatisé (*automated anatomical atlas*)

AG : gyrus angulaire

ASL : marquages des spins artériels (*arterial spin labeling*)

BOLD : effet dépendant du niveau d'oxygène dans le sang (*blood oxygen level dependant effect*)

CCT : test du chameau et du cactus (*camel and cactus test*)

CIM : classification internationale des maladies (anglais : *ICD, international classification of disease*)

DMN : réseau du mode par défaut (*default mode network*)

DSM : *Diagnostic and statistical manual*

dpMTG : gyrus temporal moyen dorso-postérieur

EPI : imagerie par technique d'écho-planar (*echo-planar imaging*)

FA : fraction d'anisotropie

fNART : test de lecture, version française (*french National Adult Reading Test*)

FTD : troubles de la pensée formelle (*formal thought disorder*)

FWHM : largeur à la moitié de la hauteur maximum *full width half maximum*

GLM : modèle linéaire généralisé (*generalized linear model*)

IFG : gyrus frontal inférieur

IFL : faisceau longitudinal inférieur

IFOB : faisceau fronto-occipital inférieur

IPL : lobe pariétal inférieur

IRM : imagerie par résonance magnétique

JTP : jonctions temporo-pariétales

MFG : gyrus frontal moyen

MNI : institut neurologique de Montreal (*montreal neurological institute*)

MTG : gyrus temporal moyen

NIMH : Institut national pour la santé mentale (*National Institute for Mental Health*)



ON : facteur objectif négatif de la TALD

OP : facteur objectif positif de la TALD

PANSS : échelle du syndrome négatif et positif (*positive and negative syndrom scale*)

PPTT : test de la pyramide et du palmier (*pyramid and palm tree test*)

PPVT : *Peabody Picture Vocabulary Test*

pSTG : partie postérieure du gyrus temporal supérieur

RDoC : critère de recherche par domaines (*research domain criteria*)

ROI : région d'intérêt (*region of interest*)

rTMS : stimulation magnétique trans-crânienne répétitive

SANS : échelle d'évaluation des symptômes négatifs (*scale for the assessment of the negative symptoms*)

SAPS : échelle d'évaluation des symptômes positifs (*scale for the assessment of the positive symptoms*)

SLF : faisceau longitudinal supérieur

SMA : aire motrice supplémentaire

SN : facteur subjectif négatif de la TALD

SP : facteur subjectif positif de la TALD

SPM : cartographie statistique paramétrique (*statistical parametric mapping*)

STG : gyrus temporal supérieur

STS : sillon temporal supérieur

TALD : échelle des troubles de la pensée et du langage (*scale of thought and language disorders*)

TePEO-C : Test Psychique Expérimental Opérationnel pour la Cataphasie

TLC : tests de la pensée, du langage et de la communication (*thought and language communication test*)

VBM : morphométrie basée sur les voxel (*voxel based morphometry*)

vp MTG : gyrus temporal moyen ventro-postérieur

WKL : Wernicke-Kleist-Leonhard

## RÉSUMÉ DE LA THESE :

Le constat de l'hétérogénéité des schizophrénies, tant sur le plan clinique que des résultats de la littérature trop souvent inconsistants ou contradictoires, notamment sur le plan de la recherche de corrélats neurobiologiques, nous presse d'utiliser d'autres points de vue que ceux adoptés depuis maintenant quelques décennies (en particulier le DSM). Dans cette étude nous avons fait le choix d'utiliser la classification de Wernicke-Kleist-Leonard pour distinguer différentes formes de schizophrénies. La description du phénotype de la cataphasie, telle qu'elle est développée dans cette classification, débouche assez naturellement sur l'hypothèse que les troubles du langage pourraient constituer l'atteinte primaire dans ce type de schizophrénie. Une étude précédente de notre équipe (Foucher et al, 2018) montrait un hypodébit (rCBF déterminé par une double conjonction ASL et ASL-BOLD) des jonctions temporo-pariétales (JTP) droite et gauche chez les sujets avec une cataphasie comparés aux sujets sains et à des sujets avec une catatonie périodique (un autre phénotype de schizophrénie). Dans la suite de ces résultats, nous nous sommes donnés comme objectif dans ce travail d'étudier la connectivité fonctionnelle de ces régions dans la cataphasie en IRM-BOLD, afin de voir si un profil de dysconnectivité ressortirait par rapport aux sujets sains et à ceux avec une catatonie périodique. Nous avons comparé les mêmes sujets que dans l'étude précédente (inclus dans le protocole CONNECT C3) dans les mêmes groupes, avec un nombre d'individus légèrement plus important (73 sujets dans notre étude 10 sujets avec une cataphasie (sujets d'intérêt), 25 sujets avec catatonie périodique et 38 sujets sains). Nous avons procédé à cette analyse de manière exploratoire, en utilisant une méthode de *seed-based connectivity* (étude de la connectivité entre une région et tout le cerveau). Les ROI (JTP) ont été déterminées en prenant les régions hypoactivées en ASL chez les sujets avec cataphasie par rapport aux deux groupes de

comparaison. Les résultats montrent une moindre corrélation fonctionnelle dans notre groupe d'intérêt en comparaison aux groupes contrôles (conjonctions statistiques) entre les deux ROI et la *pars triangularis* gauche, le gyrus supra-marginal gauche, le lobule pariétal supérieur gauche et le gyrus angulaire droit, ainsi qu'une hypercorrélation avec la tête du noyau caudé droit et gauche. Les résultats de notre étude sont néanmoins limités dans leur solidité statistique (disparition des différences aux seuils corrigés pour les comparaisons multiples) et dans leur extrapolation par le faible nombre de sujets. Ils nécessitent d'être confirmés ou infirmés sur un nouvel échantillon. S'ils étaient confirmés, ils pourraient soutenir l'hypothèse d'une perturbation primaire des réseaux du langage dans la cataphasie.

## Table des matières :

I.	Introduction .....	21
A.	La classification des psychoses endogènes de Wernicke-Kleist-Leonhard .....	21
B.	La cataphasie et les troubles de la pensée formelle dans les schizophrénies .....	28
C.	Etat des lieux de l'imagerie dans les troubles de la pensée formelle et dans la cataphasie .....	36
1.	Anomalies corticales .....	36
2.	Activation fonctionnelle .....	38
3.	Imagerie de la substance blanche (connectivité anatomique) .....	39
4.	Connectivité fonctionnelle .....	40
5.	Anomalies dans la cataphasie .....	41
II.	Matériel et méthodes .....	42
A.	Objectif de l'étude .....	42
B.	Participants .....	43
C.	Acquisition des images .....	46
D.	Détermination des régions source pour l'étude d'ensemencement ( <i>seed-based correlation</i> ) .....	46
1.	Description de la ROI temporo-pariétale droite .....	47
2.	Description de la ROI temporo-pariétale gauche .....	48
E.	Pré-traitement des images IRM .....	49
F.	Matrice de design .....	49
G.	Analyse des données .....	52
H.	Résultats .....	57
III.	Discussion .....	61
A.	Résultats au regard de la littérature et des observations cliniques .....	61
B.	Points forts de l'étude : .....	65
C.	Limites de l'étude : .....	65
D.	Propositions de recherche future .....	67
IV.	Conclusion générale de la thèse .....	70
	ANNEXES .....	72
	ANNEXE 1 : Classification WKL (repris de Leonhard et al, 2020). En rouge les deux phénotypes dont il est question dans ce travail de thèse. ....	72

ANNEXE 2 : Test psychique expérimental opérationnalisé pour le diagnostic de cataphasie (TePEO-C, version abrégée de 2005 : 4 premiers items) .....	73
ANNEXE 3 : grille de cotation du TePEO-C (version R3, 2016).....	73
ANNEXE 4 : troubles de la pensée formelle dans les différents phénotypes de la classification WKL (tiré de Leonhard, Foucher et al. 2020, <i>classification des psychoses endogènes</i> , p. 347-348, simplifié).....	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	78

# I. Introduction

## A. La classification des psychoses endogènes de Wernicke-Kleist-Leonhard

La schizophrénie telle que définie dans le DSM-5 est un trouble fréquent, touchant environ 23 millions de personnes dans le monde, soit 0.32% à 0.40% de la population mondiale en terme de prévalence vie entière (étude *Global Burden Disease*, 2019, voir aussi (1) et (2)). En France, d'après l'INSERM, la prévalence est estimée à 1%, soit 600 000 personnes (3). Pourtant, malgré sa fréquence et ses impacts médico-économiques, cette maladie reste encore aujourd'hui peu connue. En particulier dans le domaine étiologique, la recherche n'est pas encore en mesure de fournir des réponses claires quant à l'origine de cette pathologie.

Plusieurs facteurs de risques ont été suggérés (complications obstétricales, antécédents familiaux, urbanicité, migration, etc. (4)). Les études de génome n'ont pas mis en évidence de gène unique sauf pour quelques syndromes ou schizophrénies secondaires (ex. de syndrome de Digeorge, 22q11) (Demily, 2018 (5)).

La position dominante est aujourd'hui de considérer l'étiologie comme polyfactorielle, résultant notamment de l'interaction gènes/environnement. C'est le cas du modèle bio-psycho-social, que beaucoup d'auteurs utilisent pour expliquer la plupart des maladies

psychiatriques (5). L'origine des troubles psychiatriques serait la résultante de la combinaison de multiples facteurs, insuffisants à eux seuls pour provoquer la maladie.

Certains auteurs font l'hypothèse que la pathologie schizophrénique souffre peut-être d'une trop grande hétérogénéité en tant que concept nosologique (6) et que cela pourrait expliquer en partie l'insuccès des recherches étiopathogéniques de la schizophrénie jusqu'à présent (7). En effet la démarche du DSM (8) a été de trouver un consensus diagnostique pour une catégorie de pathologies que constituaient le groupe des psychoses, alors très diverses et surtout dont la nosologie changeait d'un pays à l'autre (exemple de la psychose hallucinatoire chronique, une entité française peu partagée). Cette classification s'est alors construite en recherchant les caractéristiques communes aux pathologies psychotiques, pour finalement retenir quelques grands diagnostics tels que la schizophrénie, le trouble bipolaire et trouble de l'humeur unipolaire, les troubles schizo-affectifs et schizophréniforme, ou encore le trouble délirant persistant.

Face aux échecs de plusieurs décennies de recherche basée sur la classification du DSM, plusieurs chercheurs proposent des classifications alternatives, basées sur d'autres modèles et permettant de tester des hypothèses. On peut citer notamment les RDoC, pour *Research Domain criteria*, émanant du NIMH et qui propose de voir les pathologies mentales sous l'angle de la dimensionnalité des symptômes (9). L'approche se veut partir de la physiologie cérébrale plutôt que des symptômes cliniques, proposant ainsi de renverser le paradigme. Elle comprend actuellement 6 domaines principaux (système de valences négatives, celui de valences positives, les capacités sociales, la cognition et le système de l'éveil et enfin le sensori-moteur). D'autres classifications sont moins connues telles que le système SyNoPsis, pour *systems of neuroscience in psychosis*, proposé par Strik et al. (10).



Cette approche part des fonctions psychiques supérieures que sont le langage, la motricité et les affects en faisant l'hypothèse que ces 3 domaines sont sous-tendus par des réseaux cérébraux distincts, dont l'altération, variable en intensité et en proportion pourrait conduire aux différentes pathologies psychiatriques. Les auteurs de cette dernière perspective s'appuient notamment sur les travaux de Carl Wernicke (1848-1905) et de Karl Leonhard (1904-1988), dont on peut citer un autre apport qu'est la classification des psychoses endogènes dite de Wernicke-Kleist-Leonhard (WKL). C'est cette approche que nous avons choisie pour notre travail.

La classification de WKL a connu sa mise en forme définitive par Leonhard vers 1968 (11). Elle est née de la synthèse des travaux d'Emil Kraepelin (1856-1926) et de Carl Wernicke (12) par le neurologue et psychiatre Karl Kleist (1879-1960), auxquels s'ajouteront les apports et synthèses de Karl Leonhard, à qui l'on doit notamment le concept de trouble bipolaire - à deux polarités - qui à l'origine n'était pas exclusivement limité aux troubles de l'humeur. Les travaux de Carl Wernicke avaient la particularité d'une part d'adopter une approche fondée sur les systèmes (au sens neurologique, chaque système ayant une fonction neuropsychologique) et d'autre part de comprendre une grande quantité de symptômes, réalisant ainsi des descriptions cliniques d'une grande complexité sémiologique (11). La catégorisation des pathologies mentales produite par Kraepelin prenait en compte leur évolutivité, distinguant ainsi les schizophrénies, d'évolution déficitaires, de la psychose maniaco-dépressive, par exemple, d'évolution épisodique avec intervalles libres. Cette idée de l'importance de l'évolutivité des troubles pour définir un diagnostic (et donc d'une observation longitudinale des patients) sera reprise par Kleist et Leonhard, avec des observations longitudinales de patients pouvant atteindre les 30 ans.

On distingue dans cette classification les 3 grands domaines psychiques déjà évoqués plus haut que sont le langage ou la pensée (qui à la différence de SyNoPsis, ne comprend pas les hallucinations acoustico-verbales), la psychomotricité et les affects.

L'observation clinique ayant conduit à la construction de cette classification se base sur ce découpage en grandes fonctions psychiques, sur l'observation longitudinales de patients (selon l'idée que les différents épisodes pathologiques au cours de la vie d'un même individu, même s'ils comportent des différences sémiologiques entre eux, appartiennent plus probablement à une seule et même maladie qu'à plusieurs), et sur l'idée que plusieurs pathologies psychotiques endogènes présentes dans une même famille peuvent être des manifestations d'une même pathologie à transmission génétique (notion dite de "l'agrégation familiale").

Enfin on peut citer comme principe fondamental à cette classification, tant pour sa construction théorique que pour l'appliquer dans la pratique clinique quotidienne, la recherche des éléments centraux pouvant expliquer les autres symptômes. Il s'agira, par exemple devant une immobilité du patient, de déterminer si celle-ci est d'origine psychomotrice (catatonique), ou bien trouve son origine dans les affects (angoisse paralysante ou état d'extase) ou encore dans un vide ou une lenteur de la pensée. Cette approche se distingue nettement de celles utilisées par la plupart des échelles et donc des publications, où il s'agit surtout de lister des éléments symptomatiques observables sans tenir compte de l'origine précise du phénomène (p. ex. l'item N6 de la PANSS qui cote le "manque de spontanéité et de fluidité dans la conversation", il est précisé dans le commentaire de sa publication (13) que ce cela soit d'origine défensive, ou cognitive, ou encore sur un mode apathique). Il en résulte notamment, à cause de cette approche

particulière à la recherche du “symptôme élémentaire”, une impossibilité de comparer directement les catégories nosologiques de la classification WKL d’avec ceux du DSM, car la méthode est intrinsèquement différente. Les phénotypes WKL, peuvent être vus avec la lecture DSM pour un sujet donné comme un trouble bipolaire, et chez un autre comme une schizophrénie, ou encore un trouble schizoaffectif. Des épisodes inhibés pourront même être classés comme des épisodes dépressifs. Non seulement la correspondance ne sera pas la même entre sujets mais cette différence de diagnostic pourra se retrouver aussi entre les épisodes de la pathologie présentés au cours de la vie du sujet (le DSM donne des critères pour catégoriser essentiellement des épisodes et non un phénotype stable sur la vie entière) (14).

Comme présenté par le tableau en ANNEXE 1, cette classification de Wernicke-Kleist-Leonhard prend en compte l’évolutivité des troubles : rémittent c’est-à-dire épisodique avec rémission complète entre les épisodes, ou évoluant par “poussées” mais avec accumulation de symptômes résiduels, il s’agit des schizophrénies non systémiques et enfin progressive d’emblée, c’est le cas des schizophrénies de système. Le terme « schizophrénie » est ici entendu dans le sens d’un trouble psychotique s’accompagnant de symptômes résiduels déficitaires, à la manière de la *dementia praecox* de Kraepelin. Les schizophrénies de système présentent un tableau symptomatique monomorphe, quasiment identique dans son expression tout au long de la vie du patient, en-dehors de la phase initiale dite processuelle ou d’éventuels épisodes d’acutisation. L’appellation de “système” fait ici référence à l’hypothèse leonhardienne (reprise de la démarche de Wernicke) selon laquelle les schizophrénies de système, à cause de leur symptomatologie bien délimitée, seraient la

conséquence de l'atteinte d'un seul ou quelques réseaux bien définis (ou systèmes au sens neurologique (Leonhard et al, 2020) (11)). *A contrario* les schizophrénies non systémiques se caractérisent par des épisodes polymorphes sur le plan sémiologique, variables d'un épisode à l'autre. On peut cependant en général remonter par un examen clinique minutieux aux symptômes élémentaires et donc au phénotype dont il s'agit.

On remarquera aussi que la caractéristique "bipolaire" concerne aussi bien des phénotypes affectifs que schizophréniques (non-systémiques). Ces formes ont en commun de présenter des épisodes qui peuvent survenir sur deux pôles opposés. Par exemple une psychose d'anxiété-félicité en phase "up" pourra se présenter chez un sujet par des extases, une joie intense, des idées délirantes mystiques de filiation, de grandeur, de mission. Dans une phase "down" au contraire elle se manifestera par de l'angoisse envahissante, des idées de persécution ou de sacrifice. L'hypothèse clinique et physiopathologique dans ce phénotype est que les affects intensément déréglés (symptômes primaires) entraînent la génération d'idées délirantes congruentes (symptômes secondaires).

Dans notre travail nous avons comparé deux phénotypes : la cataphasie et la catatonie périodique (ces derniers dans le groupe des sujets contrôles, avec les sujets sains). La cataphasie étant au cœur du sujet de cette thèse, nous lui consacrerons la prochaine partie. Mais avant cela arrêtons-nous brièvement sur la catatonie périodique.

Il s'agit, comme pour la cataphasie, d'une schizophrénie non systémique, donc d'évolution rémittente (épisodes aigus) et progressive, car avec accumulation de symptômes résiduels.

Dans le cas de la catatonie périodique ce syndrome résiduel consiste principalement en une apathie avec perte des initiatives (aboulie), et des anomalies de la psychomotricité

(p.ex. parakinésies, mouvement anormaux disharmonieux de membres ou de muscles du visage). Le côté bipolaire s'exprimera par des épisodes soit avec une excitation des processus psychomoteurs (p.ex. une agitation disharmonieuse, des stéréotypies, une impulsivité verbale, un agrammatisme ou des persévérations verbales sont aussi possibles), soit par une inhibition des systèmes psychomoteurs, et l'on retrouvera alors une rigidité (paratonie oppositionnelle ou *gegenhalten*), une flexibilité cireuse, une amimie, une posture figée, un négativisme, et possiblement un mutisme. Il nous semble ici pertinent de préciser que ces phénotypes de schizophrénie non-systémiques sont caractérisés par une mixité possible des deux pôles au sein des épisodes aigus. C'est-à-dire que non seulement les sujets peuvent "*switcher*" d'un pôle à l'autre rapidement au sein du même épisode mais ils peuvent aussi présenter des symptômes des deux pôles simultanément, par exemple pour la catatonie périodique des mouvements disharmonieux et involontaires de certaines parties du corps alors que d'autres semblent sous-utilisées. Les symptômes primaires pour ce phénotype sont donc situés dans ce domaine de la psychomotricité, à savoir le système traduisant des processus internes (pensée, affects) en action motrice, à un niveau involontaire ((15)).

Une particularité des schizophrénies non-systémiques est d'altérer les processus psychiques, de pensée et du langage pour la cataphasie ou de la psychomotricité pour la catatonie périodique, de façon qualitative, c'est-à-dire comportant une déstructuration. C'est un élément cliniquement particulièrement pertinent, qui peut permettre d'orienter le diagnostic par rapport aux phénotypes de psychose cycloïdes. Par exemple, un patient présentant une psychose confusionnelle en phase excitée présentera une logorrhée mais sans trouble du langage qui seront plutôt observés dans la cataphasie. De même une psychose motrice provoquera une augmentation ou une diminution de la quantité des

mouvements, mais sans caractère disharmonieux, ni la catalepsie ou autres signes d'altération de la psychomotricité. Il semble s'agir davantage d'une dérégulation des systèmes impliqués (hyperactivation ou inhibition) dans les psychoses cycloïdes, alors que ces systèmes semblent altérés dans leur intégrité pour les schizophrénies non-systémiques.

## B. La cataphasie et les troubles de la pensée formelle dans les schizophrénies

Intéressons-nous maintenant à la cataphasie, dont l'étude constitue l'objet de notre travail. Le terme lui-même de "cataphasie" semble avoir été repris de l'"*akataphasia*", concept forgé par Steinthal (16) pour désigner les troubles de la syntaxe du langage dans le contexte des aphasies (omission de mots grammaticaux, interversion de l'ordre des mots dans la phrase ou mauvais ajustement d'accords grammaticaux). Le mot est repris par Kraepelin dans sa liste des symptômes psychiques de la démence précoce qu'il définit comme un déraillement dans l'expression de la pensée par le discours (17) (à différencier des paraphasies, substitution de mot). Il catégorise ce symptôme en "paralogie de déplacement" (substitution d'une expression par une autre qui lui est proche sur le plan de la sonorité) ou en "paralogie de déraillement" (déviation du reste de la phrase vers un sens différent). Ces altérations de la syntaxe résulteraient de l'incapacité du sujet à trouver l'expression ou l'idée juste, qu'il remplacerait alors par une approximation ("*side-idea*" dans la traduction anglaise, "idée à côté"), de même pour les paraphasies à l'échelle du mot.

Cette dyssyntaxie, ces approximations de termes et d'idées sont justement au cœur du tableau clinique de la cataphasie telle que définie dans la classification de Leonhard.

Les symptômes principaux de la cataphasie consistent en une altération qualitative des processus de pensée et du langage. En effet les symptômes résiduels des sujets avec une cataphasie consistent en des déficits conceptuels (flou de la pensée, discours tangentiel, réponses à côté, ces déficits étant plus marqués lorsque le sujet aborde des concepts abstraits) ainsi que des anomalies du langage telles que des paraphasies sémantiques, phonologiques ou encore des néologismes. On observe aussi des troubles de la syntaxe (dyssyntaxie ou paragrammatisme : perturbation de l'agencement des phrases, mauvaise utilisation de pronoms, erreurs de placement de mots dans la phrase, etc.). Le sujet n'a pas ou que très peu conscience de ses troubles du langage.

Un épisode aigu sur un mode excité s'accompagne généralement d'une logorrhée (augmentation quantitative de la production du discours), le plus souvent sans pression de parole (mais pas obligatoirement) qui peut être confuse et aller jusqu'au tableau de la schizophasie (salade de mots ou jargonaphasie), où le lien sémantique entre les mots et les phrases semble dissous. Les sujets dans cet état sont inconscients du caractère pathologique de leur discours, ce qui n'est pas sans rappeler les aphasies fluentes observées dans les pathologies neurologiques. Les sujets produisent de nombreuses paraphasies voire néologismes, et peuvent présenter un comportement incohérent du fait de la confusion idéique (en phase résiduelle les sujets atteints d'une cataphasie présentent habituellement un comportement adapté, contrastant avec le flou de leur pensée et les troubles de la logique en conversation libre). Ils peuvent formuler des confabulations (faux souvenirs de la mémoire autobiographique relatés avec la conviction de l'avoir vécu).



Lorsque les processus de pensée sont inhibés, les patients peuvent se présenter avec une latence importante des réponses aux questions de l'examineur (latence majorée pour des questions nécessitant réflexion, ce qui permet de différencier cette latence d'un simple ralentissement psychomoteur, comme on peut l'observer dans des dépressions ou dans des formes catatoniques), ce ralentissement de la pensée pouvant aller jusqu'au mutisme. On peut alors lire une expression faciale qui exprime le vide de la pensée. Leonhard a décrit chez certains patients dans ces épisodes un phénomène de capture attentionnelle, le sujet suivant l'examineur de la tête de façon automatique. Ce symptôme laisse supposer un déséquilibre des réseaux attentionnels en faveur de ceux automatiques (Leonhard et al, 2020). Le contenu du discours peut comporter des idées délirantes de référence.

D'un point de vue clinique, le cœur des symptômes de la cataphasie semble donc se situer dans l'altération des processus du langage et de la pensée. Les symptômes langagiers dans les schizophrénies sont bien connus de la communauté médicale et scientifique et ont été décrits dès l'essor de la psychiatrie moderne avec Esquirol (18). C'est Griesinger (19) qui distingue le premier les contenus erronés de la pensée des déviations formelles, ce que l'on connaît aujourd'hui sous le nom de troubles de la pensée formelle (FTD pour l'acronyme anglais de *formal thought disorder*). Ces troubles ont été décrits dans le contexte des schizophrénies, mais n'en sont pas spécifiques. On les retrouve notamment dans les épisodes confusionnels ou dans des épisodes thymiques (20). Fish (18) distingue les FTD négatifs, caractérisés par une diminution de la faculté de penser, et les FTD positifs qui regroupent diverses anomalies de la pensée et du langage. Andreasen (20) précise les FTD en troubles de la pensée (pauvreté de la pensée et perte de la logique), ceux du langage (erreurs sémantiques et de syntaxe) et ceux de la communication (gênant la compréhension de l'auditeur). Elle crée une échelle suivant cette distinction, la TLC (21) évaluant 20 items

de 0 à 3 ou 4, répartis en 3 ou 4 facteurs selon les études (22). D'autres échelles ont été élaborées depuis, et on peut citer la TALD de Kircher et al. (23), échelle de cotation à 20 items, qui prend en compte les FTD selon 2 dimensions (les 4 facteurs ont été déterminés avec une analyse en composante principale) : objective/subjective et positive/négative. Le côté objectif se rapporterait à la cotation de l'examineur d'un matériel verbal, subjectif à la verbalisation de ces phénomènes par le patient, l'aspect positif rassemble un ensemble de déficits assez divers (15 symptômes objectifs et 2 subjectifs), tandis que le négatif est plus réduit (7 objectifs et 3 subjectifs).

Les dimensions positives et négatives des FTD semblent les mieux validées (Kircher 2018 (22)), la positive comprenant notamment le relâchement des associations, l'augmentation de production verbale et les néologismes. Les FTD négatifs sont le ralentissement de la pensée et la diminution de quantité de production verbale, et on pourra remarquer que les ruminations font partie des FTD subjectifs négatifs dans la TALD (ce qui est cohérent avec leur surreprésentation dans les épisodes dépressifs majeurs (Kircher 2018) et avec l'objectif des auteurs d'établir une échelle pour évaluer les FTD dans tous les troubles psychiatriques et non seulement les schizophrénies). On peut aussi noter que les troubles de la syntaxe ne sont pas pris en compte dans l'échelle TALD, alors qu'ils apparaissent sous l'item 7 "incohérence" de la TLC (paragrammatisme et jargonaphasie, l'agrammatisme n'y est pas). *A contrario* les paraphasies phonémiques (item 19) et sémantiques (item 20) ne sont pas prises en compte dans la cotation globale de la TLC, avec la difficulté soulignée par l'auteure de distinguer les dernières des métonymies (item 11) ou des incohérences (item 7) lors de l'emploi par le sujet de trop nombreux mots inappropriés. Les items 19 et 20 semblent donc avoir pour objectif de limiter la cotation indûe de l'item 7, et peut-être d'attirer l'attention sur la nécessité d'éliminer une aphasie. Dans l'optique de

l'étude des phénotypes WKL, cette omission est relativement gênante dans la mesure où ces anomalies semblent assez évocatrices des phénotypes caractérisés par une altération de la pensée (cataphasie et paraphrénies de système en particulier).

Un test a été mis au point par Kleist pour évaluer les troubles de la pensée chez les patients atteints d'une psychose. Ce test a été opérationnalisé par notre équipe de Strasbourg (test psychique expérimental opérationnalisé pour la cataphasie, TePEO-C - (24) pour quantifier les troubles du langage et de la pensée. 10 items (troubles de la quantité de production ou de contenu, flou conceptuel, efficacité du discours, relâchement des associations, erreurs syntaxiques, lexicales (paraphasies, néologismes), et défaut d'insight sur les troubles de la pensée ou de langage, cf. ANNEXE 2 et 3) sont cotés de 0 à 5 sur une production verbale suffisante du sujet (au moins 20 minutes). Le phénomène du sablier semble assez caractéristique des sujets avec cataphasie (Leonhard et al, 2020), il s'agit d'une tendance qu'a le discours de ces patients à s'éloigner de la réponse à la question posée après une convergence initiale des idées exprimées vers une réponse cohérente. Il faut préciser que cet outil, bien qu'il puisse mettre en évidence des anomalies du langage en favorisant la production verbale et idéique, n'est pas un outil diagnostique au sens où une mesure seuil permettrait de diagnostiquer une cataphasie. La cotation sert seulement à quantifier l'importance du déficit langagier et conceptuel.

Sur le plan explicatif, plusieurs hypothèses du mécanisme des FTD dans la schizophrénie ont été avancées, elles sont en général regroupées en deux grandes directions, l'hypothèse dyssémantique (25) et l'hypothèse dyséxecutive (Barrera et al., 2005 (26)). Goldberg (25) montre que plus de 40% de la variance des scores de FTD positifs (évalués avec la TLC) sont expliqués par deux mesures évaluant le système sémantique : le

différentiel entre les scores de fluence verbale sémantique et lexicale (pour contrôler les fonctions exécutives) et les scores d'une évaluation du vocabulaire oral, la *Peabody Picture Vocabulary Test* (PPVT) où le sujet doit désigner l'image correspondant au mot d'action ou d'objet émis oralement par l'examineur). Il en conclut à une difficulté des sujets avec une schizophrénie et des FTD à accéder aux données sémantiques (difficulté plus prononcée pour les sujets avec des FTD plus sévères) ainsi qu'à une diminution de leur stock conceptuel (PPVT), et donc probablement une désorganisation du système sémantique sous-tendant les FTD. Une caractéristique des FTD positifs nous semble particulièrement intéressante, il s'agit de l'« *hyperpriming* » sémantique : les sujets avec schizophrénie et FTD positif sont plus rapides que les contrôles à catégoriser un mot ou non-mot présenté après un indice ayant un lien sémantique indirect avec la cible. Cela nécessite que le lien soit indirect et que l'intervalle indice-cible soit court (<250 msec), afin que ce soit un processus automatique et non réfléchi (Spitzer et al. (1993), Moritz et al. (2001) cités par Kircher et al., 2018). Les auteurs en déduisent une activation plus rapide et plus étendue des réseaux sémantiques dans le cas des FTD positifs.

Dans le sens de l'hypothèse dysexécutive, on peut citer Barrera et al. (26), qui comparent des sujets contrôles, des sujets avec schizophrénie sans FTD et des sujets avec schizophrénie et FTD : ceux avec FTD voient leurs performances significativement moins bonnes que les deux autres groupes dans les quatre tests des fonctions exécutives utilisés dans l'étude, alors qu'un seul test des capacités sémantiques sur les trois (le cactus et chameau test, CCT, réputé plus complexe que le pyramide et palmier test, PPTT) est significativement moins bien réussi. Les auteurs, s'appuyant sur le reste de la littérature, concluent à une participation centrale des fonctions exécutives à la genèse des FTD, ainsi que des fonctions sémantiques de haut niveau (i.e. associatives, et non lexicales). Nagels et

al. (2016)(27) montrent que les FTD positifs objectifs ainsi que le score total de la TALD sont corrélés aux scores des tests des fonctions exécutives.

De ces quelques résultats nous pouvons retenir l'hypothèse qu'une levée d'inhibition des réseaux sémantiques expliquerait la génération des approximations verbales dans le discours spontané, effet qui pourrait être partiellement contrôlé par les processus *top-down* et exécutifs. Cela pourrait peut-être rejoindre la constatation clinique que les FTD sont relativement sensibles à la fatigue du sujet, un des moyens de les mettre en évidence cliniquement étant de solliciter le sujet et de lui faire produire des quantités suffisantes de matériel verbal (le temps d'un entretien).

La diversité des résultats parmi les auteurs et donc des hypothèses explicatives des FTD pourrait provenir de mécanismes distincts de FTD (27), certains seraient davantage sous la dépendance des réseaux exécutifs et d'autres résulteraient de la dégradation du système sémantique, avec une part de l'un ou de l'autre possible dans des proportions différentes.

Nous pensons que la classification WKL peut apporter un éclairage tout à fait original sur cette question, pour peu que certains de ses phénotypes se trouvent validés. En effet les FTD ne sont pas exclusivement rencontrés dans la cataphasie, bien au contraire elles font partie de la description clinique de la plupart des phénotypes (à part peut-être les dépressions et euphories endogènes, sauf si l'on prend en compte les ruminations comme le fait la TALD). Certaines catatonies, par exemple les catatonies périodique, parakinétique, proskinetique, négativiste et à réponse précipitée peuvent présenter de l'agrammatisme (cf. ANNEXE 4). Ces symptômes ne sont pas sans rappeler les aphasies qu'on pourrait appeler "antérieures" ou frontales ou non fluentes, à savoir l'aphasie de Broca ou l'aphasie transcorticale motrice ainsi que les aphasies progressives primaires de type non fluent.

Sachant que les symptômes catatoniques semblent liés aux régions frontales (28,29), nous pouvons émettre l'hypothèse d'une origine aux FTD dans ces phénotypes plutôt dans ces réseaux "antérieurs" du langage (liés éventuellement à des disconnexions qu'il resterait à découvrir), tandis que les phénotypes comme la cataphasie ou les paraphrénies, comportant des salades de mots (paraphrénie incohérente ou cataphasie) ou des néologismes, ou du paragrammatisme, rappellent de leur côté les aphasies "postérieures" ou fluentes (Wernicke, transcorticale sensorielle).

On pourra remarquer en aparté le phénotype de catatonie à réponses précipitées qui se caractérise par des réponses à côté brèves, dites "court-circuit" sur un fond d'alogie et de mutisme, comme un processus verbal réactionnel automatique (réponses non réfléchies) qui ne surviennent qu'en réponse à une stimulation verbale. L'hypothèse de Leonhard est celle d'une impulsivité verbale réactive. Même si le trouble du langage semble au premier plan dans ce phénotype, l'hypothèse du mécanisme en cause semble s'orienter davantage vers une altération de type levée d'inhibition cortico-frontale (cela reste bien sûr à confronter à des études en neuroimagerie).

Ainsi les hypothèses permises par l'approche WKL, notamment dans le domaine des troubles de la pensée formelle, nous semblent pouvoir apporter un éclairage intéressant. Cette classification nécessite encore de recevoir une validation scientifique. Pour le moment la catatonie périodique est le phénotype WKL pour lequel ont été trouvés des résultats permettant de générer les hypothèses physiopathologiques les plus cohérentes ((28). Quelques données notamment d'imagerie commencent aussi à être accumulées pour la cataphasie (30)), sujet que nous traiterons dans la partie suivante.

## C. Etat des lieux de l'imagerie dans les troubles de la pensée formelle et dans la cataphasie

Le cœur des symptômes de la cataphasie se situe donc dans l'altération des processus du langage et de la pensée. Ce constat clinique permet de générer l'hypothèse physiopathologique d'une altération des réseaux cérébraux du langage comme voie finale commune menant au phénotype de cataphasie, sans présager de l'étiologie.

Cette hypothèse doit trouver confirmation dans des études de neuroimagerie, dont une étude constituera notre travail de thèse. Dans cette partie, avant de considérer les données préliminaires en neuroimagerie concernant la cataphasie, nous résumerons différentes anomalies cérébrales qui ont corrélés en IRM aux troubles de la pensée formelle (FTD) en termes de volume cortical, de faisceaux de substance blanche, d'activation et de connectivité fonctionnelle.

### 1. Anomalies corticales

Sur le plan du volume de matière grise (étude en VBM), Maderthaner et al. (2023) (31) montrent une association entre les scores de FTD OP (objectifs positifs - sur l'échelle TALD) et une augmentation de volume cortical dans le cervelet droit et le gyrus lingual. Les scores SP (subjectifs positifs) étaient positivement corrélés aux volumes corticaux dans les cortex



préfrontaux (pars triangularis de l'IFG droit, cortex orbito-frontal), et les scores ON aux volumes des cortex prémoteurs droits (gyrus frontal moyen incluant la SMA).

Palaniyappan et al. (32) ont mis en évidence à l'IRM 7T une corrélation entre les FTD positifs (mesurés avec une échelle, la TLI *thought language index*) une réduction de l'épaisseur corticale dans les réseaux fronto-pariétaux et les réseaux du mode par défaut, ainsi qu'une réduction de la cohérence spatiale dans les réseaux de la salience et les réseaux fronto-pariétaux de contrôle exécutif.

Stein et al. (33)) mettent en évidence des déficits de matière grise et renouvellent les facteurs de FTD (en se basant sur la SAPS et la SANS) en les catégorisant en 3 dimensions (par analyse factorielle) : désorganisation, vide et incohérence. Cette étude ayant la particularité de s'intéresser aux FTD de façon trans-nosographique, dans une approche dimensionnelle, une majorité de sujets inclus étaient atteints de dépression, de trouble bipolaires et de la schizophrénie.

Il semblerait que pour les sujets avec schizophrénie et FTD un résultat bien validé soit la réduction de volume du gyrus temporal supérieur gauche (Kircher 2018), et une égalisation ou même une inversion de volume avec son homologue droit a été décrite (alors que chez les sujets sains la région gauche est davantage développée). Cette réduction de volume est liée en particulier aux FTD positifs, les FTD négatifs étant reliés à des réductions de volume dans les régions fronto-orbitales et fronto-mésiales bilatérales.

Notons que de nombreuses anomalies corticales ont été mises en lien avec les FTD, que ce soit en réduction ou au contraire en montrant un volume plus important chez les

sujets avec FTD (Cavelti 2018 (34)) et ce aussi bien dans des régions du langage (gyrus frontal inférieur (IFG), sillon temporal supérieur (STS), gyrus temporal supérieur (STG), gyrus angulaire (AG)) que dans des régions autres très diverses (frontales, insulaires, cérébelleuses).

## 2. Activation fonctionnelle

Pour ce qui est de la perfusion en IRM (BOLD ou ASL) on observe une déactivation du gyrus temporal supérieur postérieur et gyrus temporal moyen. La sévérité des FTD positifs a été corrélé négativement à l'activation du gyrus temporal supérieur postérieur (Kircher et al. 2018)

Il faut remarquer aussi des corrélations avec une augmentation de la perfusion cérébrale dans les régions gyrus temporal supérieur-postérieur (pSTG) et gyrus angulaire (AG) gauches, ce qui peut être interprété comme une compensation fonctionnelle de régions déficitaires (les régions concordant avec les zones de réduction de l'épaisseur corticale, (35)

Cavelti et al. (34) rapportent des hyperperfusions de régions du langage (IFG, gyrus temporal moyen (MTG), gyrus temporal supérieur (STG), gyrus angulaire (AG), lobe pariétal inférieur (IPL)) en IRM de repos. En IRM de tâche on peut noter une hyperactivation des STG, STS et MTG gauches lors d'une tâche de compréhension de texte. Pour des corrélations d'activité avec des tâches de production verbale libre, les auteurs résument les résultats en

une hypoactivité dans les régions gauches et une hyperactivité dans les régions droites du langage (d'autres régions étant aussi décrites avec une activation altérée). Pour les tâches sémantiques, autant de l'hyper que de l'hypoactivation ont été retrouvés, dans les régions du langage comme dans d'autres régions.

Il faut enfin citer cette méta-analyse de Wensing et al. (2017 (36)) d'études en imagerie fonctionnelle qui retrouve le pSTG gauche et deux régions postérieures au sein du MTG gauche (dorso-postérieure et ventro-postérieure) dont l'activation est aberrante (hypo ou hyperactivation selon les études) en lien avec les FTD.

### 3. Imagerie de la substance blanche (connectivité anatomique)

Maderthaner et al. (31) montrent une association entre la sévérité des SP de la TALD et la diffusivité moyenne dans une région du lobe frontal. Une corrélation négative a été montrée entre la FA dans le faisceau cingulaire dorsal droit, en lien avec les anomalies dyséxécutives (Bopp (2017) cité par Kircher, 2018).

Chez les sujets avec FTD, le faisceau longitudinal moyen gauche (MdLF) (37) a été corrélé négativement aux FTD à gauche et avec le facteur attentionnel à droite (facteurs de la PANSS sur un modèle à quatre facteurs).

Cavelti et al. (38) rapportent dans leur revue de la littérature des corrélations des FTD avec des faisceaux impliqués dans le langage tels que les faisceaux longitudinal supérieur (SLF), fronto-occipital inférieur (IFOF), bilatéraux, et longitudinal inférieur (IFL), faisceaux unciné et MdLF gauches, ainsi qu'avec d'autres faisceaux.

#### 4. Connectivité fonctionnelle

Pour ce qui est de la connectivité fonctionnelle, on rapportera d'abord les résultats de la méta-analyse de (36)) établissant un pattern de connectivité fonctionnelle des 3 régions dont l'activation est aberrante. Ces 3 régions présentent un profil de dysconnectivité avec des régions de la jonction temporo-pariétale et frontale inférieure. Une analyse de conjonction de la connectivité de ces 3 régions montre une connectivité avec l'IFG gauche et le gyrus moyen temporal gauche.

Signalons aussi les résultats de l'étude de Chen et al. (39) : se basant sur les 3 régions décrites par la méta-analyse de Wensing et al., les auteurs étudient leur connectivité à travers tout le cortex par des techniques de machine learning et montrent une hypoconnectivité entre le STG gauche (région source) et le gyrus lingual droit ainsi qu'avec le gyrus supramarginal droit et avec le gyrus frontal moyen droit. Le gyrus dpMTG gauche (temporal moyen dorso-postérieur) est hyperconnecté avec le gyrus temporal moyen (MTG) droit et le gyrus temporal moyen ventro-postérieur (vpMTG) gauche est hypoconnecté avec le lobe pariétal inférieur (IPL) droit.

Ces anomalies de la connectivité STG-MFG, dpMTG-MTG et vpMTG-IPL sont prédictives de la sévérité des échelles mesurant les FTD positifs sur un autre échantillon de sujets indépendant.

## 5. Anomalies dans la cataphasie

Une étude menée par notre équipe sur la même cohorte de sujets (30) montrait un défaut de perfusion (en ASL) chez les sujets avec cataphasie au niveau des régions temporo-pariétales (JTP) droites et gauches, en comparaison à des sujets sains et à des sujets avec une catatonie périodique. L'IRM-ASL est une technique de mesure du débit sanguin cérébral régional par le marquage (électromagnétique) des spins des protons dans les vaisseaux sanguins au niveau du cou, qui sont ensuite envoyés au niveau cérébral. On peut alors mesurer le différentiel de signal produit par les protons marqués et donc le débit de la vascularisation locale(40).

Cela suggère une déconnexion fonctionnelle des JTP, qui pourrait être à l'origine des symptômes. Ces données sont à mettre en lien avec des anomalies de la substance blanche en regard des JTP, à savoir une augmentation de la diffusivité moyenne, une augmentation de la susceptibilité magnétique, et une diminution de la fraction de protons liés aux macromolécules (Leonhard et al., 2020), anomalies qui peuvent suggérer une démyélinisation de la substance blanche dans ces régions (41). Au total cette hypoactivation des JTP (possiblement le reflet d'une déconnexion fonctionnelle avec les méthodes

d'imagerie employées) semble être en lien avec une déconnexion structurelle au niveau de la substance blanche.

Dans la partie suivante nous présentons notre travail qui a pour objet de déterminer si un profil de déconnexion fonctionnelle peut être mis en évidence pour les sujets avec une cataphasie, et si oui avec quelles régions cérébrales.

## II. Matériel et méthodes

### A. Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est d'étudier la connectivité fonctionnelle des sujets avec une cataphasie en les comparant avec un groupe de sujet sains et un groupe de sujets avec une autre forme de schizophrénie.

Les régions sources pour l'analyse de connectivité fonctionnelle ont été extraites à partir d'une première étude en ASL, permettant de déterminer les régions avec une diminution du débit sanguin régional (donc hypoactivées d'après l'hypothèse du couplage neurovasculaire (42)). On étudie ensuite cette connectivité fonctionnelle en IRM-BOLD, dans l'idée de répliquer les données déjà obtenues en ASL (43) et de profiter d'un temps d'acquisition plus long ainsi que d'un temps de relaxation plus court (donc plus de volumes).

L'intérêt de comparer des sujets avec une cataphasie et ceux avec une catatonie périodique est double : d'une part cela permet de s'affranchir de ce qu'il pourrait y avoir de

commun parmi la famille des schizophrénies en terme de dysconnectivité fonctionnelle (on cherche ici à différencier les phénotypes entre eux et avoir des anomalies davantage spécifiques de la cataphasie), et par ailleurs trouver des différences entre ces deux phénotypes serait intéressant en soi car ce sont deux phénotypes théoriquement proches dans cette nosographie. Ils possèdent tous les deux une évolution similaire (rémittente progressive, accumulation de symptômes résiduels déficitaires), un caractère bipolaire, une charge héréditaire importante (parmi les plus héréditaires des différents phénotypes de la classification). Trouver des différences impliquerait donc que cette classification permet effectivement d'être précise et que les distinctions des domaines atteints (la pensée et le langage d'une part et la psychomotricité d'autre part) sont pertinentes et correspondent bien à deux entités différentes sur le plan physiopathologique ou neurobiologique.

## B. Participants

73 sujets ont été inclus dans l'étude, dont 10 sujets avec cataphasie constituant le groupe d'intérêt et un groupe contrôle, constitué de 38 sujets sains et 25 sujets avec une catatonie périodique.

Les critères d'inclusion pour les sujets porteurs d'une schizophrénie étaient les suivants : correspondre aux critères diagnostics de schizophrénie ou trouble schizoaffectif, rentrer dans l'un des deux phénotypes WKL (cataphasie ou catatonie périodique), être en dehors d'un épisode aigu depuis au moins deux mois (en phase résiduelle). Étaient exclus les sujets atteints d'une maladie neurologique et les sujets en soins sans consentement.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des trois groupes.

	Cataphasie (n = 10)	Sujets sains (n = 38)	Sujets avec catatonie périodique (n=25)	C VS CTRL (p-valeur)	C VS KP (p-valeur)
Age (moyen)	38.2+/-9.9	42.6+/-11.1	33.6+/-15.6	0.245	0.302
Sexe : H/F (%)	70/30	50/50	52/48	0.307	0.458
fNART-QI (moyen)	102.0+/-3.9	106.3+/-5.6	105.6+/-7.3	<b>0.030*</b>	0.068
Niveau d'étude (moyen)	12.8+/-2.7	13.9+/-2.3	13.2+/-2.7	0.224	0.766

Les p-valeurs sont obtenues au moyen d'un test T de Welch (condition de normalité vérifiée avec le test de Shapiro-Wilk, ainsi que l'absence de donnée aberrante (test de Grubbs)), sauf pour le niveau d'étude (test de Wilcoxon car normalité non vérifiée pour les groupes CTRL et KP (test de Shapiro-Wilk, p-value respectives 0.034 et 0.025)). Pour le sexe nous avons utilisé un test exact de Fischer (échantillons trop petits pour un test du Chi2). Logiciel utilisé : R. fNART : french National Reading Test. C : groupe de sujets avec cataphasie, CTRL : groupe de sujet sains, KP : groupe de sujets avec catatonie périodique. La moyenne est représentée +/- l'écart-type.



**Tableau 2. Caractéristiques cliniques des groupes pathologiques (sujets sains non concernés).**

	Cataphasie (n = 10)	Catatonie périodique (n = 25)	p-valeur
<b>Score à la PANSS total (moyen)</b>	56.8 +/-32.9	48.9 +/-30.3	0.485
<b>Sous-score général</b>	38.4+/-10.0	33.7+/-7.5	0.260
<b>Sous-score positif</b>	71.0+/-15.5	11.6+/-4.3	<b>5.86*10<sup>-5</sup></b>
<b>Sous-score négatif</b>	17.7+/-4.6	19.2+/-5.4	0.503
<b>Nombre d'épisodes</b>	4.4+/-3.1	3.5+/-2.1	0.665
<b>Durée du trouble</b>	11.9+/-6.7	12.5+/-11.6	0.967
<b>Dosage antipsychotique (moyen), en équivalent olanzapine (Gardner)</b>	11.7 +/-6.1	13.3 +/-12.0	1.000

*P-values estimées au moyen d'un test de T de Welch pour le score à la PANSS général, négatif (condition de normalité et absence de valeurs aberrantes vérifiées). Pour le score de la PANSS total, le score de la PANSS positive, la durée du trouble, le nombre d'épisodes et l'équivalence en olanzapine, l'hypothèse de normalité n'étant pas vérifiée pour au moins un des groupes (Shapiro-Wilk test,  $p < 0.05$ ), nous avons utilisé le test de Wilcoxon. Logiciel utilisé : R. Les moyennes sont données +/- l'écart-type. PANSS : positive and negative syndrome scale.*

On notera un fNART (test de QI pré morbide) significativement différent pour les sujets avec une cataphasie en comparaison au groupe des sujets sains (pour un risque alpha à 0.05). Le niveau d'étude n'étant pas différent significativement entre les groupes, cette différence de QI estimée pourrait s'expliquer par la pathologie « cataphasique » elle-même (le déficit touchant en fait les concepts et le langage, il n'est pas étonnant que ce test de QI se basant sur du vocabulaire soit altéré chez ces sujets). Enfin on observe une différence significative entre les sujets avec cataphasie et les sujets avec une catatonie périodique pour le sous-score de la PANSS des symptômes positifs. Rappelons que ce sous-score comprend

aussi bien les idées délirantes que la désorganisation conceptuelle et la méfiance, les deux derniers étant souvent très marqués chez les sujets avec une cataphasie.

Les autres caractéristiques ne sont pas significativement différentes.

### C. Acquisition des images

Les images ont été acquises dans une IRM Siemens Verio 3T avec une antenne réceptrice de tête de 32 canaux, dans le contexte de l'étude CONNECT C3 (étude de la connectivité dans la schizophrénie). Concernant les images fonctionnelles acquises lors du paradigme d'intérêt, elles étaient pondérées en séquence T2\*, selon la technique d'acquisition *echo-planar imaging* (EPI) *multiband*, avec un Temps de répétition à 407.0 msec, Temps d'écho à 36.6 msec, angle de flip à 40°, dimensions de voxel à 3\*3\*3mm, épaisseur de coupe à 3mm. Les participants étaient soumis à un paradigme de tâches diverses, langagières (lecture de texte, tâche contrôle, questions de compréhension), pratiques réflexives, calcul, mémoire à court terme, tâches de décision sémantique, et des vidéos avec notamment du contenu chargé émotionnellement, sur un temps total de 27 minutes.

### D. Détermination des régions source pour l'étude d'ensemencement (*seed-based correlation*)

Les régions d'intérêt (ROI *region of interest*) ont été déterminées à partir d'un travail de mémoire précédent (44), comparant les sujets présentant une catatonie périodique (n=47) avec des sujets sains (n=44) et avec ceux présentant une cataphasie (n=11) (études CONNECTC3, IADAPT, RETONIC et NEUROSPLITZ). Les images étaient acquises en séquences

d'ASL (*arterial spin labeling*), permettant d'obtenir une estimation quantitative du débit sanguin régional (rCBF). Pour notre étude les contrastes ont été inversés (C < CTRL et CP) afin de trouver les régions hypoactivées en ASL chez les sujets présentant une cataphasie par rapport aux sujets contrôles et aux sujets présentant une autre forme de schizophrénie affectant la psychomotricité (cela permettant de s'affranchir des anomalies qui seraient communes aux deux phénotypes schizophréniques par rapport aux témoins ainsi que des effets des thérapeutiques psychotropes prises par les sujets présentant une schizophrénie).

La carte de conjonction ainsi obtenue (seuillée à  $\alpha = (0.05)^4$  et  $k_{\text{voxel}} = 0$ ) a été ensuite chargée sur le logiciel MRICroGL afin de découper manuellement les régions de la jonction temporo-pariétale apparaissant hypoactivées chez les sujets présentant une cataphasie. Nous avons ensuite procédé à une opération de dilation des régions avec MRICroGL (dilation par une sphère de rayon 5 voxels), afin de tenir compte des différences inter-individuelles dans ces régions du langage.

Les autres régions hypoactivées n'ont pas été prises en compte dans le cadre de l'étude au vu de l'objectif de se focaliser sur les JTP, mais on notera à ces seuils une hypoactivation du sillon intrapariétal droit et gauche, de même que les régions hyperactivées (essentiellement le cervelet, ainsi que le cortex temporal inférieur gauche et gyrus fusiforme gauche).

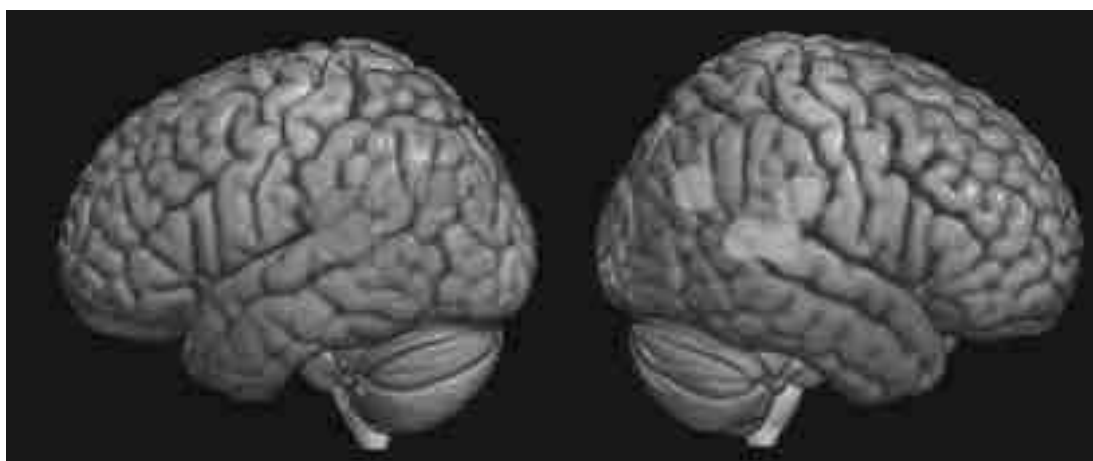
## 1. Description de la ROI temporo-pariétale droite

A l'aide du logiciel MRICroGL implémentant automatiquement l'atlas AAL, on peut voir que les régions sélectionnées appartenaient au gyrus temporal supérieur (partie postérieure), au gyrus supramarginal et au gyrus angulaire. Une petite portion se trouvait

principalement sur l'opercule rolandique mais comprenait aussi des éléments du gyrus de Heschl et de l'insula postérieure.

## 2. Description de la ROI temporo-pariétale gauche

La partie gauche était essentiellement incluse dans le gyrus temporal supérieur, partie postérieure (aire de Wernicke), et un peu au niveau du gyrus supramarginal et de la partie postérieure du gyrus temporal moyen, ainsi que le gyrus angulaire.



**Figure 1.** A gauche : les régions de la JTP gauche hypoactivées en ASL, dilatées de 5 voxels. A droite : les régions de la JTP droite hypoactivées en ASL, dilatées de 5 voxels. Visualisation avec le logiciel MRICroGL.

## E. Pré-traitement des images IRM

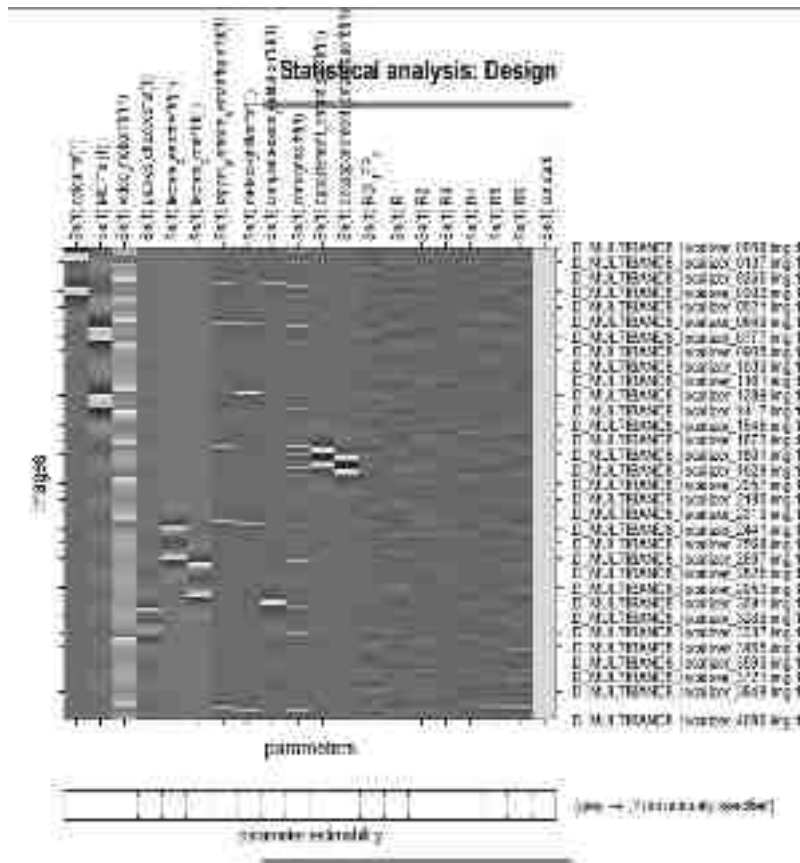
Nous nous sommes servis du logiciel SPM12 fonctionnant sur MATLAB R2020b pour effectuer le pré-traitement des images IRM. Pour chaque sujet, les volumes ont été réalignés sur une image moyenne (transformation affine), puis normalisées (déformation non-affine) sur l'image de référence (MNI 152). Lors de ce processus, les volumes ont été rééchantillonnés en voxels de 2\*2\*2mm (acquisition de voxels de 3\*3\*3mm). Afin de réduire le rapport signal sur bruit les images fonctionnelles ont ensuite été lissées avec une fonction gaussienne de kernel (FWHM) 8\*8\*8mm.

Nous avons ôté les 8 premières images afin de tenir compte de la stabilisation initiale de la magnétisation longitudinale. En effet le TR court ne permet pas à la composante longitudinale de l'aimantation de revenir à son état de base pré-excitation. Un certain nombre de scans est donc ôté afin d'obtenir un retour à une aimantation identique entre chaque TR ("*dummy scans*" ôtés selon la formule  $1+(3/TR)$  tirée de « fMRI User\_guide », siemens.com).

## F. Matrice de design

L'objectif étant de déterminer la connectivité des ROI quelle que soit la tâche, nous avons créé une matrice de design expérimental prenant en compte l'effet des tâches sur le

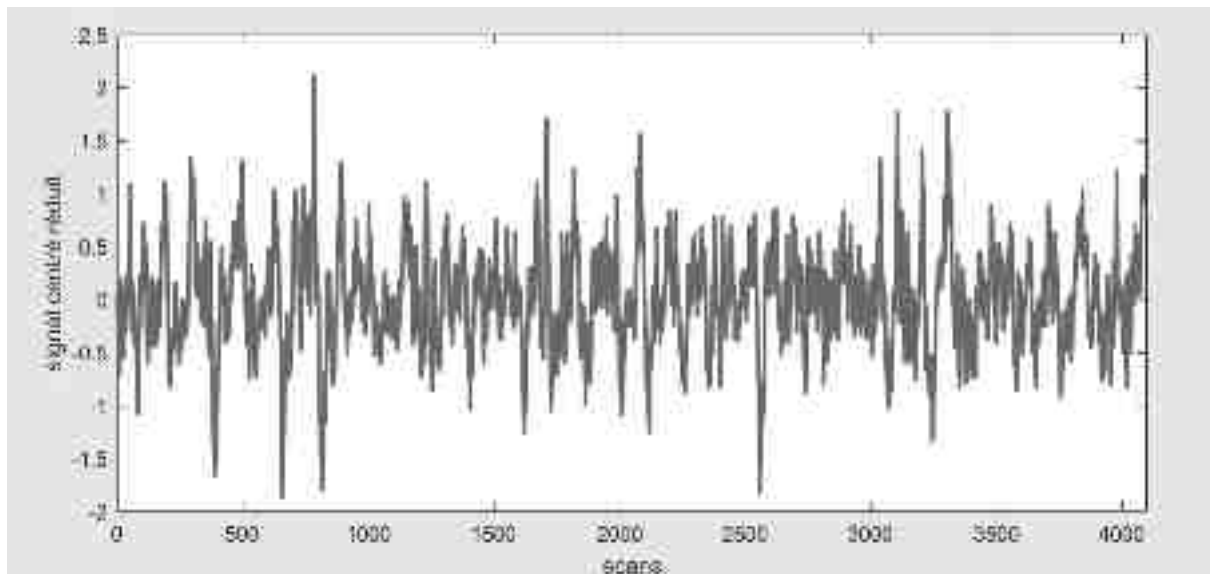
signal, afin d'estimer un paramètre  $\beta$  de régression dans l'équation du modèle linéaire généralisé correspondant à chaque type de tâche (soit 12 tâches). Voici la liste des tâches, chacune donnant lieu à l'estimation d'un paramètre dans l'équation de régression : 01 : calcul, 02 : mémoire à court terme, 03 : vidéos, 04 : praxies réflexives, 05 : lecture de mots en désordre, 06 : lecture d'un texte ordonné, 07 : tâche de connaissance générale, 08 : jugement sus ses performances (métacognition), 09 : tâche de restitution de sens de texte ou de vidéo, 10 : consignes, 11 : tâche d'appariement sémantique et 12 : tâche de différenciation de concepts.



**Figure 2.** Exemple d'une matrice de design sous SPM12 (analyse de 1<sup>er</sup> niveau, matrice pour la ROI droite, sujet n°1)

Les mouvements de la tête du sujet dans les trois directions de l'espace ont été estimés lors de l'étape de réalignement et ajoutés dans l'équation comme paramètres de non-intérêt.

Le signal moyen des ROI a été extrait à l'aide d'un court programme écrit par nos soins sur MATLAB. Nous avons ensuite inclus ce signal moyen variant au cours du temps dans la matrice de design expérimental, rajoutant une dernière condition, celle d'intérêt (ROI droite ou ROI gauche : une matrice de design a été générée pour chacune des ROI).



**Figure 3.** Exemple de signal centré réduit d'une ROI droite du sujet n°12 (affiché avec la fonction « plot » de MATLAB)

## G. Analyse des données

L'analyse statistique de 1er niveau (mise en évidence de la connectivité fonctionnelle significative à l'échelle du sujet) a consisté à estimer les paramètres  $\beta$  de chaque régresseur à l'aide du modèle linéaire généralisé suivant, le 13<sup>e</sup> consistant en notre régresseur d'intérêt, celui lié au signal de la ROI :

$$\hat{Y} = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times X_3 + \beta_4 \times X_4 + \beta_5 \times X_5 + \beta_6 \times X_6 + \beta_7 \times X_7 + \beta_8 \times X_8 + \beta_9 \times X_9 + \beta_{10} \times X_{10} + \beta_{11} \times X_{11} + \beta_{12} \times X_{12} + \beta_{13} \times X_{13} + \varepsilon$$

On ajoute à ces paramètres ceux estimant les mouvements du sujet dans les 3 directions de l'espace.

La détermination de la valeur des paramètres  $\beta$  s'appuie sur la méthode de l'estimation des moindres carrés (après sphérisation des données afin de diminuer le poids des données aberrantes), qui consiste à tester plusieurs valeurs de paramètre jusqu'à trouver celle qui s'accompagne de la plus petite erreur résiduelle possible (variance inexpliquée). Cette équation de régression a été estimée pour chaque sujet (analyse dite de 1<sup>er</sup> niveau ou individuel) et pour chaque ROI (droite et gauche), soit deux analyses de 1<sup>er</sup> niveau par sujet (contraste utilisé : [0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1] pour étudier l'effet de la ROI, correspondant au 13<sup>e</sup> paramètre estimé).

L'analyse de 2nd niveau, à l'échelle du groupe, a été faite en plusieurs étapes et a d'abord consisté à estimer le modèle linéaire généralisé avec ces contrastes :



$C < CTRL$  soit le vecteur de contraste dans SPM :  $[-1 \ 1]$ , testant les hypocorrélations relatives entre le signal de tous les voxels du cerveau et celui de la jonction temporo-pariétale chez les sujets avec une cataphasie par rapport au groupe des sujets sains.

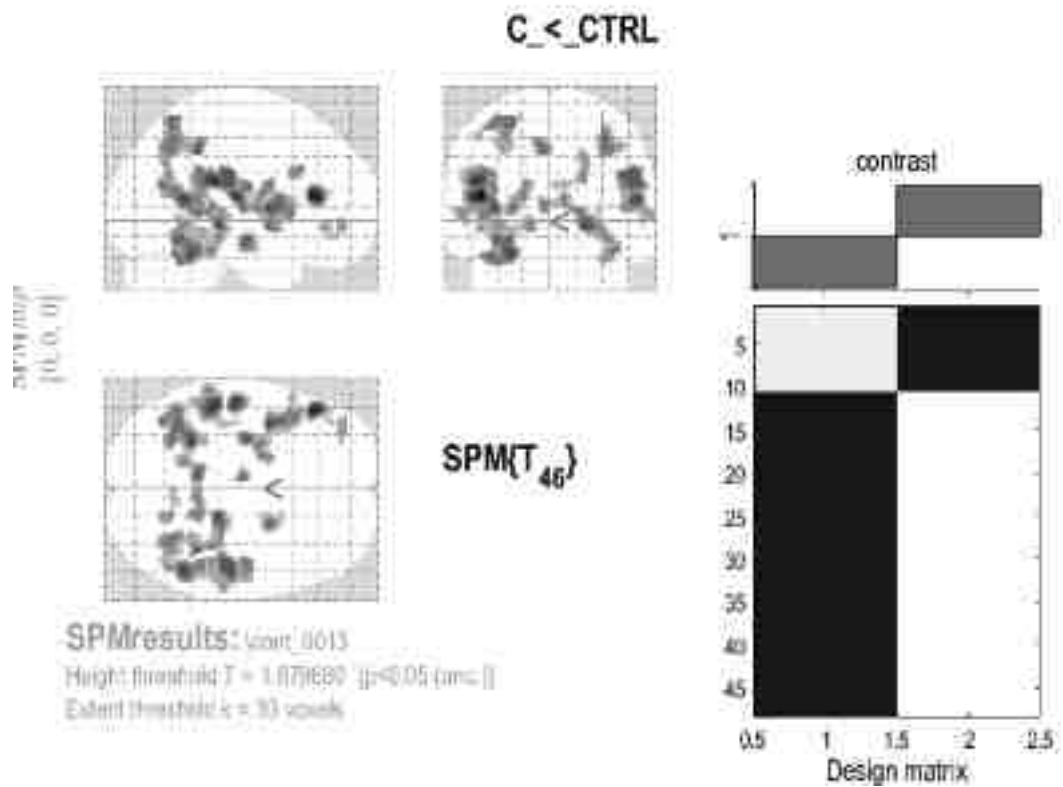
$C < KP$  soit  $[-1 \ 1]$  testant la même question vis-à-vis de sujets avec catatonie périodique.

$C > CTRL$  ;  $[1 \ -1]$  testant cette fois les hypercorrélations relatives vis-à-vis des sujets sains

$C > KP$  ;  $[1 \ -1]$  pour tester les hypercorrélations vis-à-vis des sujets avec catatonie périodique

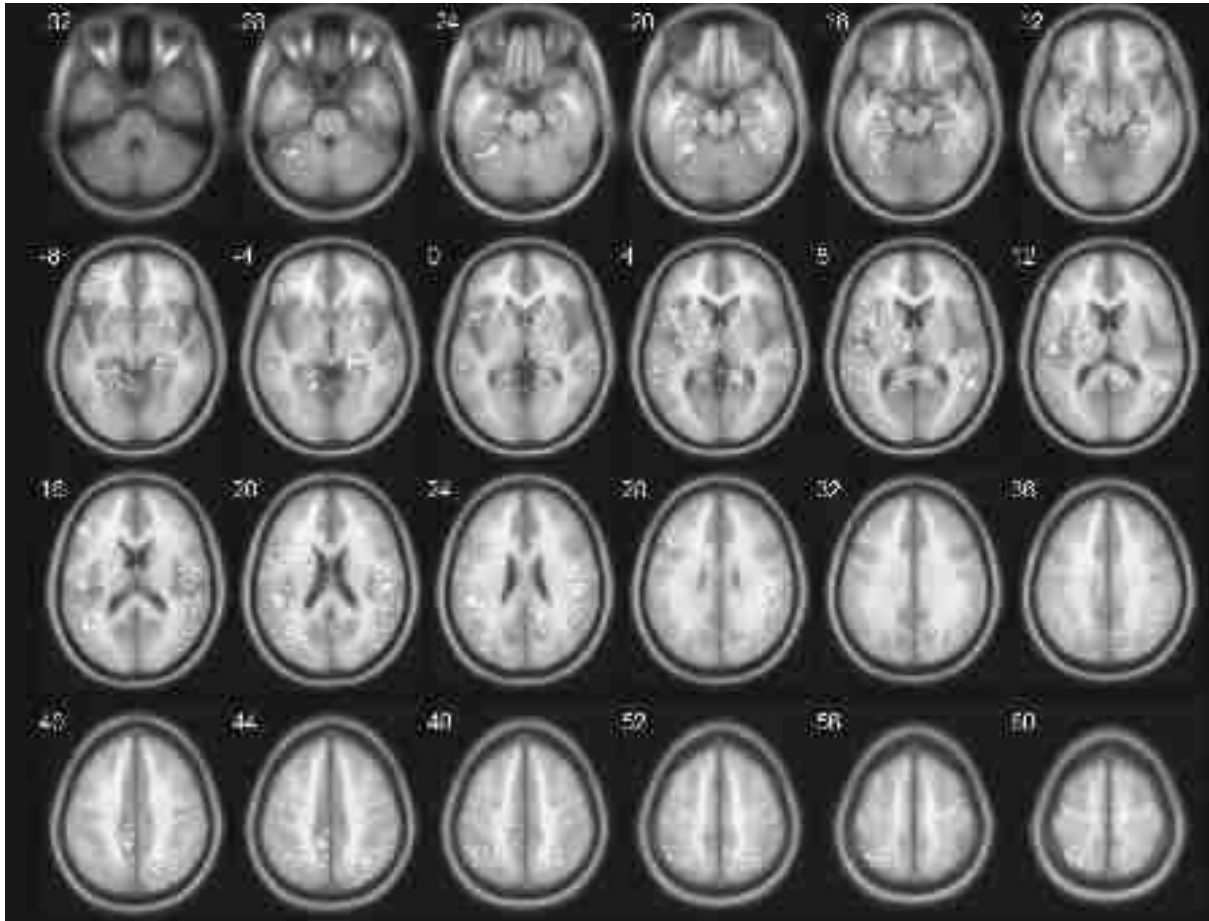
avec C les sujets avec une cataphasie, CTRL les sujets sains et KP ceux avec une catatonie périodique. Ces contrastes ont été réalisés pour chaque ROI, à partir des cartes de contrastes individuelles estimées pour chaque ROI (droite et gauche).

Nous parlons d'« hypocorrélation relative » pour préciser qu'il ne s'agit pas d'une recherche de corrélation fonctionnelle négative (ou anticorrélation temporelle) entre les signaux des voxels et celui de la région source (ROI). On réalise ici une comparaison de la « force » de cette connectivité ROI-voxel entre deux groupes (p.ex. cataphasie et sujets sains) par le biais d'un test statistique (test t de Student), visant à déterminer si cette corrélation fonctionnelle est ou non significativement moindre chez les sujets avec une cataphasie (dans cet exemple).



**Figure 4.** Exemple d'un contraste à l'échelle du groupe sous SPM12 (analyse de 2<sup>e</sup> niveau, ROI droite, contraste cherchant les hypocorrélations relatives avec le signal de la ROI droite chez les sujets avec cataphasie en comparaison aux sujets sains, contraste [-1 1] le premier groupe étant celui des sujets avec cataphasie)

Nous avons donc obtenu au total 8 cartes de contrastes à l'échelle du groupe (répétant les 4 contrastes détaillés plus haut pour chaque ROI).

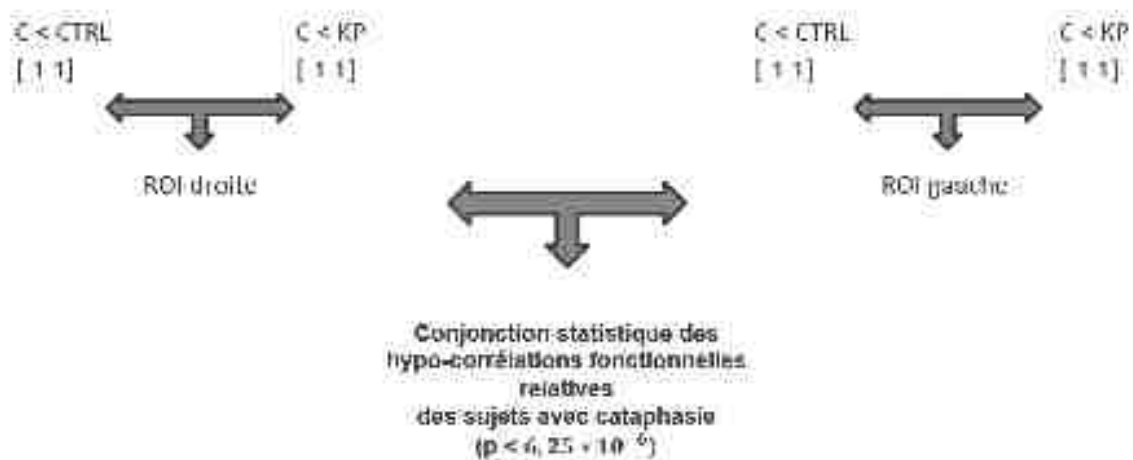


**Figure 5.** Exemple d'une carte de contraste pour la ROI droite, contraste cataphasie < contrôles (le même que celui présenté juste au-dessus), seuillée à  $p < 0,05$  non corrigé, extension de voxels  $k > 50$ , (montre les hypocorrélations relatives avec la ROI droite des sujets avec cataphasie vis-à-vis des sujets sains). Visualisé avec la toolbox xjview sur Matlab.

Nous avons ensuite procédé à une analyse de conjonction statistique des différentes cartes de contrastes obtenues, en multipliant les différentes cartes seuillées à  $p < 0.05$  (non

corrige), en différenciant deux situations : les hypo-corrélations relatives et les hyper-corrélations relatives.

## Conjonction statistique des cartes de contraste (seuillées à $p < 0,05$ , non corrigé)



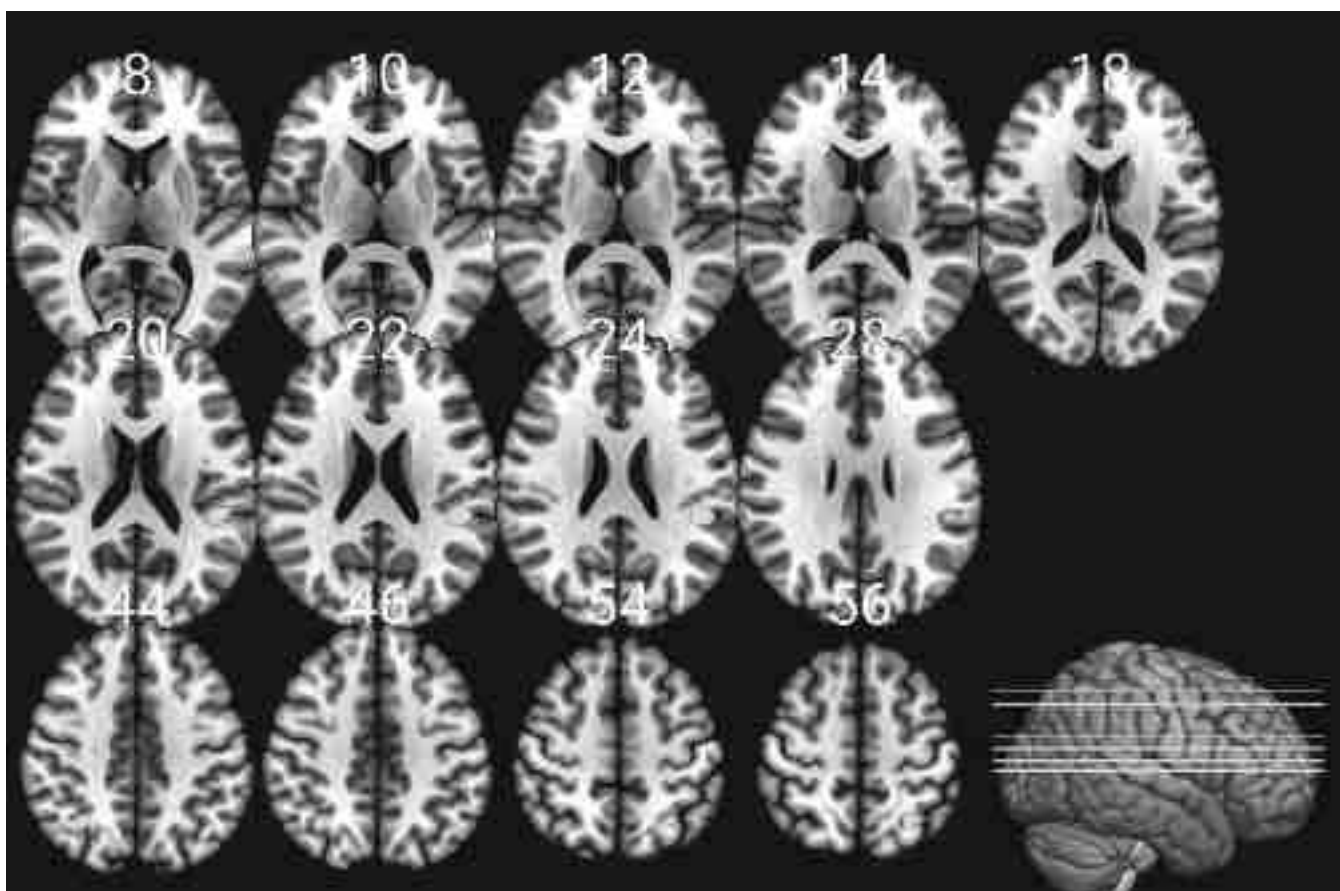
**Figure 6.** Schéma montrant les étapes de l'analyse de conjunction statistique pour déterminer les hypo-corrélations fonctionnelles relatives des sujets avec une cataphasie (chaque flèche verte représente une analyse de conjunction). Les mêmes étapes ont été effectuées pour la recherche d'hyper-corrélation.

La carte de contraste résultante affiche donc une p-valeur  $< 6.25 * 10^{-6}$  ( $(0.05)^4$ ). Cette analyse de conjonction nous permet de déterminer la probabilité que la corrélation fonctionnelle entre les régions qui ressortent à ces seuils (cf. résultats) soit la même entre ces différents groupes et entre les deux ROI droite et gauche (45).

## H. Résultats

### a) Hypocorrélations fonctionnelles relatives des deux JTP

L'analyse de conjonction finale montre une moindre corrélation de l'activité entre les ROI droite et gauche et la *pars triangularis* du gyrus frontal inférieur gauche (selon l'atlas AAL), le gyrus supramarginal gauche, le lobule pariétal supérieur gauche et le gyrus angulaire droit, chez les sujets avec cataphasie en comparaison aux sujets sains et aux sujets avec catatonie périodique (analyse de conjonction,  $p < 6.25 * 10^{-6}$ , *non corrigé*, seuil d'extension fixé à  $k=50$  voxels).



**Figure 7.** Résultats de l'analyse de conjonction statistique des cartes de contrastes d'hypo-corrélation relative (seuillées à 0.05 non corrigé) :

**-Gyrus frontal inférieur (*pars triangularis*) gauche** (visualisation sur les coupes entre  $8 < z < 18$ , 104 voxels)

**-Gyrus supramarginal gauche** (visualisation sur les coupes entre  $20 < z < 28$ , 114 voxels)

**-Lobule pariétal supérieur gauche** (visualisation sur les coupes entre  $44 < z < 46$ , 55 voxels)

**-Gyrus angulaire droit** (visualisation sur les coupes entre  $54 < z < 56$ , 77 voxels)

Le signal de ces 4 clusters (en bleu turquoise) est hypo-corrélé avec celui de la ROI droite et la ROI gauche (conjonction statistique,  $p < 6.25 * 10^{-6}$ , non corrigé pour les tests multiples, seuil d'extension de voxel  $k > 50$ ) chez les sujets avec une cataphasie (comparés aux contrôles et sujets avec catatonie périodique). Présentation avec le logiciel MRICroGL®.

Orientation radiologique (droite et gauche inversées). Les résultats sont visualisés ici sous forme de masque (intensité non représentée).

## b) Hypercorrélations fonctionnelles relatives des deux JTP

L'analyse de conjonction des cartes de contrastes des hypercorrélations relatives avec les deux ROI et en comparaison avec les deux groupes témoins montre une plus grande connectivité fonctionnelle de la tête du noyau caudé droit et gauche chez les sujets avec une cataphasie (analyse de conjonction,  $p < 6.25 * 10^{-6}$ , *non corrigé*, seuil d'extension fixé à  $k=50$  voxels).



**Figure 8.** Résultats de l'analyse de conjonction statistique des cartes de contrastes d'hyper-corrélation relative (seuillées à 0.05 non corrigé) :

**-Tête du noyau caudé D (54 voxels) et G (24 voxels)** (visualisé ici en coupe à  $z = 2$ , 78 voxels en ôtant l'activation aberrante du liquide céphalo-rachidien)

Le signal de ce cluster (en rouge) est hyper-corrélé avec celui de la ROI droite et la ROI gauche (conjonction statistique,  $p < 6.25 * 10^{-6}$ , non corrigé pour les tests multiples, seuil d'extension de voxel  $k > 50$ ) chez les sujets avec une cataphasie (comparés aux contrôles et sujets avec catatonie périodique). Présentation avec le logiciel MRICroGL®. Orientation radiologique (droite et gauche inversées). Les résultats sont visualisés ici sous forme de masque (intensité non représentée).

### c) Remarques sur les résultats

Les cartes de contrastes des différentes analyses de groupe utilisées pour les analyses de conjonctions ayant été seuillées à  $p < 0.05$ , non corrigé, le résultat est celui de la multiplication de ces probabilités  $((0.05)^4)$ .

On notera que les différences statistiques des cartes de contrastes initiales ne survivent pas à la correction pour les tests multiples. On doit donc prendre avec beaucoup de précaution les résultats de ces cartes de contrastes seuillées à  $p < 0.05$ , en étant vigilant au risque de faux positifs liés à l'inflation du risque de 1<sup>ère</sup> espèce  $\alpha$  (risque de conclure à tort à une différence significative) avec la multiplication des tests statistiques. Néanmoins, les résultats de la conjonction statistique montrent que la probabilité que ces deux mêmes régions soit hypo-corrélées avec les deux ROI et vis-à-vis des deux groupes contrôles est relativement faible ( $< 6.25 * 10^{-6}$ ). On peut donc raisonnablement en inférer une tendance à la significativité, d'autant que ces résultats répliquent ceux obtenus en ASL dans l'étude précédente (43).



### III. Discussion

#### A. Résultats au regard de la littérature et des observations cliniques

Nos résultats montrent une connectivité moindre entre deux régions clés du langage (aire de Broca et aire de Wernicke) chez les sujets avec cataphasie par rapport aux sujets sains et ceux avec une autre forme de schizophrénie. Considérant que les troubles de la pensée formelle sont au cœur du phénotype de la cataphasie, ces résultats semblent concorder avec le reste de la littérature qui trouve de multiples altérations au sein du réseau du langage et en particulier l'étude de Wensing et al. (2017) retrouve cette dysconnectivité des régions postérieures du langage avec le gyrus frontal inférieur.

On peut faire le parallèle avec ce qui est retrouvé dans les aphasies primaires progressives neurodégénératives (APP) : sur le plan de la connectivité fonctionnelle, les trois grandes formes d'APP partagent toutes comme caractéristique commune une dysconnectivité de ces deux régions (gyrus frontal inférieur et gyrus temporal moyen/supérieur (46)). Bien que les atteintes ne soient pas identiques sur le plan sémiologique entre les APP et la cataphasie, certaines néanmoins se ressemblent (notamment les paraphasies, paragrammatisme, etc.). Ce rapprochement nous semble intéressant dans la mesure où il permet de conforter l'idée d'une certaine proximité neurobiologique de la cataphasie avec les aphasies neurologiques.

Cette anomalie de la connectivité entre ces deux régions ne présage pas de causalité directe (une troisième région pourrait jouer le rôle de médiateur, ou bien encore une double causalité pourrait être en jeu). Cependant des données préliminaires suggèrent une

atteinte de la substance blanche (Leonhard et al., 2020), en faveur d'une dysconnection directe entre ces deux régions reliées par le faisceau arqué (partie du faisceau longitudinal supérieur, (47)). Ce faisceau de substance blanche a été décrit sur plusieurs portions connectant notamment des régions frontales inférieures et temporales postérieures mais aussi le gyrus frontal inférieur et le pariétal inférieur ou encore le pariétal inférieur avec le temporal postérieur.

La dysconnectivité entre les JTP et le gyrus angulaire droit comme le gyrus supramarginal gauche s'inscrivent aussi dans ce réseau du langage (48). On peut se poser aussi la question de l'impact des réseaux attentionnels et de la salience avec le résultat de l'hypoconnectivité avec le lobule pariétal supérieur, impliqué dans les fonctions visuospatiales mais aussi attentionnelles (réseau fronto-pariétal dorsal impliqué dans l'orientation endogène de l'attention spatiale ou *top-down*), tout comme le lobule pariétal inférieur (réseau attentionnel dit ventral, orientation exogène de l'attention (stimulus inattendu) (49)). On pourrait faire le lien ici avec le phénomène de capture attentionnelle décrit chez certains sujets avec cataphasie lors de phase inhibées, le sujet suivant l'examineur du regard, comme aimanté sur le plan attentionnel (11). Il est probable que ce phénomène résulte d'un dysfonctionnement de ces réseaux attentionnels.

Dans notre étude nous avons pris le parti de considérer ces régions de la jonction temporo-pariétales comme un tout fonctionnel (les régions postérieures du réseau du langage). Même si cela n'est pas dépourvu de sens, nous savons que les profils de connexions et de fonctions sont différents entre le gyrus supra-marginal, le gyrus angulaire, et la partie postérieure du gyrus temporal moyen et supérieur. Peut-être qu'en séparant ces différentes régions on pourrait mettre en évidence un profil de dysconnectivité spécifique à chacune, impliquant des réseaux différents.

De nombreuses autres régions ont été mises en lien avec les FTD et en particulier des régions liées aux fonctions exécutives. Nous avons choisi les JTP car cette région ressortait dans une étude antérieure mais d'autres régions telles que le sillon intra pariétal (impliqué notamment dans les fonctions d'attention par le réseau fronto-pariétal dorsal (50) apparaissaient aussi hypoactivées par rapport aux deux groupes en ASL.

Il nous paraîtrait intéressant de poursuivre ces explorations par une analyse des réseaux fonctionnels dans la cataphasie (en intra et inter-réseaux) et de déterminer la part de chacun dans la genèse des symptômes de la cataphasie (idéalement en analyse dynamique de la connectivité).

Si nos résultats semblent conforter l'hypothèse d'une altération des réseaux du langage dans la cataphasie, il semblerait cependant assez logique (si toutefois les données sur la substance blanche trouvent confirmation), de penser que l'ensemble de la région temporo-pariétale est déconnectée du reste du cerveau. Ainsi les réseaux attentionnels et exécutifs, mais aussi ceux impliquant la théorie de l'esprit pourraient être impactés.

Cliniquement cela semble bien être le cas. Les patients avec une cataphasie ont une plainte mnésique très marquée lors et au décours des épisodes, avec parfois des périodes d'amnésie réelle. Le mécanisme est probablement un défaut d'encodage par incapacité à fixer leur attention. Il n'est pas impossible que des dysfonctions des réseaux attentionnels participent à cet effet (empêchant l'encodage des événements).

Les patients souffrent aussi de difficultés importantes à comprendre les intentions d'autrui, dont certains peuvent se plaindre spontanément (que ce soit en phase d'état mais aussi en phase résiduelle). Il est probable qu'une part de leurs idées délirantes de référence, souvent peu construites, ainsi que leur méfiance résiduelle, viennent en partie de ce défaut de théorie de l'esprit.

Cette atteinte trouverait une cohérence avec l'atteinte des JTP, surtout à droite mais aussi bilatérale selon les études. L'atteinte serait alors plutôt sur le versant cognitif qu'affectif (51), ce qui correspond aussi assez bien avec la clinique : ces patients semblent avoir tendance à répondre favorablement aux signaux affectifs non-verbaux (sourire p.ex.), même lorsque leur pensée est fortement désorganisée. On peut à ce sujet citer un mémoire de recherche précédent (52) portant sur les mêmes sujets avec une cataphasie. En les comparant aux sujets sains lors de moments sollicitant la théorie de l'esprit (reconnaissance des émotions faciales, inférence des intentions d'autrui) au cours des vidéos présentées aux sujets dans notre paradigme, les sujets avec cataphasie présentaient une diminution de l'activation fonctionnelle de la jonction temporo-pariétale droite (gyrus angulaire, supramarginal et temporal supérieur droits). Ce résultat, quoique non corrélé dans cette étude à des performances mesurées en théorie de l'esprit, suggère cependant un déficit de ce réseau chez ces sujets, ce qui semble corroboré par l'observation clinique.

L'hypercorrélation retrouvée dans notre travail avec la tête des noyaux caudés ouvre la voie à plusieurs interprétations. Le noyau caudé semble impliqué dans les processus de langage à un niveau exécutif. Il a par exemple été lié avec le multilinguisme (53), ou les persévérations verbales (54). Certaines revues suggèrent un rôle du noyau caudé plus étendu que ne le suggère la vision classique du réseau du langage, intervenant aux différentes étapes du traitement langagier (phonétique, phonologique, morphologique, syntaxique et même lexico-sémantique (55)). Il serait impliqué notamment dans les tâches de sélection de phonèmes et de repérage des erreurs syntaxiques, pour ne citer qu'elles, qui font partie des altérations essentielles rencontrées dans la cataphasie. Quant à l'hypercorrélation, il est possible que ce phénomène soit un mécanisme de compensation des sujets avec une cataphasie (notre paradigme comprenant des tâches mettant en jeu la

réflexion et le langage), mais il est aussi possible de cette connectivité augmentée soit pathologique en elle-même.

Ainsi les JTP, hypoactivées dans la cataphasie, pourraient être à l'origine de plusieurs déficits fonctionnels par le biais des différents réseaux dans lesquelles elles sont impliquées.

## B. Points forts de l'étude :

La comparaison de sujets avec une cataphasie avec des sujets sains et des sujets avec une catatonie périodique permet de mettre en évidence des différences spécifiques à la cataphasie et non attribuable au traitement antipsychotique ou à la pathologie schizophrénique au sens large.

Le nombre d'images important (4088 par sujets) apporte un grand nombre de degrés de liberté et donc de paramètres estimables à un niveau individuel. La haute résolution temporelle (pour un paradigme d'IRM) pourra être exploitée dans des analyses prochaines sur la connectivité fonctionnelle dynamique.

## C. Limites de l'étude :

De toute évidence la taille réduite de l'échantillon, en particulier des sujets avec une cataphasie, permet difficilement d'extrapoler ces résultats à l'ensemble du phénotype. Le recrutement de ces sujets est malheureusement limité en raison de leurs troubles de la compréhension surtout sur le plan théorique et abstrait, de leurs idées de références souvent à coloration paranoïde.

La différence statistique des cartes de contraste préalables à l'analyse de conjonction ( $p < 0.05$ ) ne survivant pas lors de l'application de seuils adaptés aux comparaisons multiples nous incitent à prendre avec prudence ces résultats. Cette étude doit donc être vue comme un premier pas vers des pistes de compréhension physiopathologique de la cataphasie, et ces résultats doivent être répliqués sur un autre échantillon plus grand, et mériteraient aussi d'être approfondis (en terme de relation avec les symptômes de FTD par exemple).

Le paradigme utilisé (étude de la connectivité fonctionnelle lors de l'exécution par le sujet de tâches diverses) ne présente à notre connaissance pas d'équivalent dans la littérature, ce qui permet difficilement de prendre du recul par rapport à cette méthodologie ou d'en extrapoler les résultats (habituellement les paradigmes utilisés pour l'étude de la connectivité fonctionnelle sont de repos – sur une période prolongée ou en inter-tâches – ou bien de tâche et il s'agit alors le plus souvent de la recherche d'une interaction psycho-physiologique – on notera cependant que cela est difficilement réalisable dans le contexte des troubles de la pensée formelle, à cause de la nature aléatoire et difficilement mesurable du trouble (56)). On pourra en revanche exploiter les tâches de ce paradigme pour des analyses futures de l'interaction psycho-physiologique, en utilisant en particulier les tâches du langage et sémantiques, touchant à des fonctions impactées dans la cataphasie.

L'analyse de la connectivité fonctionnelle moyenne tout au long de l'acquisition des images (27 minutes), même si elle est en soi informative, est à risque de perte d'information en terme de corrélation d'activité entre régions. En effet il est largement établi que la connectivité entre les régions cérébrales est un phénomène largement dynamique quoique reposant sur un support structurel (57). Ainsi l'étude de la variation de cette connectivité au cours du temps (connectivité fonctionnelle dynamique) pourrait apporter des informations

supplémentaires sur des corrélats neurobiologiques dans ce phénotype. Il s'agit d'ailleurs de notre objectif à propos de la poursuite de ces analyses, non réalisé dans ce travail de thèse, que l'on peut voir comme un travail préliminaire.

## D. Propositions de recherche future

Ces données préliminaires sur le phénotype de cataphasie nous semblent encourageantes pour développer de nouvelles recherches sur le sujet, de plus grande ampleur et prenant en compte davantage de dimensions.

Sur le plan neuropsychologique il nous paraîtrait utile de mieux caractériser sur le plan des symptômes de FTD présentés par ces sujets et notamment linguistiques, et de comparer leur profil à celui des autres phénotypes, en ajoutant d'autres échelles (notamment la TALD, plus utilisée et connue que le TePEO-C) pour permettre une meilleure comparaison avec la littérature. La théorie de l'esprit dans ces différentes composantes (affective et cognitive) serait aussi à tester et à comparer entre les différents phénotypes (il serait par exemple éloquent d'observer une atteinte de la théorie de l'esprit affective dans les phénotypes catatoniques – réseaux impliquant le lobe orbito-frontal - et plutôt cognitive dans les phénotypes touchant la pensée et le langage – impliquant les JTP).

Une question particulièrement pertinente à l'échelle de la classification serait de déterminer si les anomalies de connectivité fonctionnelle (et structurelle) sont identiques chez les sujets avec une paraphrénie incohérente (phénotype qui semble se rapprocher le plus de la cataphasie sur le plan des symptômes, mais d'évolution monomorphe et continue, sans poussée ni rémission). La validité de la distinction de ces deux phénotypes

serait alors à revoir à la lumière d'études comparatives associant des données cliniques et d'imagerie.

Sur le plan de l'imagerie, après avoir validé ces différents résultats préliminaires à plus grande échelle, il nous semblerait pertinent d'étudier la connectivité en inter et intra-réseaux, et notamment de corrélérer les éventuelles différences qui ressortiraient avec les symptômes présentés (paraphasie, trouble de l'organisation du discours, trouble de théorie de l'esprit). La démarche qui nous semble plus appropriée à cet effet serait une investigation de la dynamique de ces réseaux lors de tâches sollicitant ces fonctions et/ou la production de tels symptômes (p.ex. des tâches de génération de mots, de production libre ou d'association sémantique (58)).

Sur le plan étiologique, les données sur la substance blanche nous semblent les plus prometteuses, car permettant de générer l'hypothèse d'un mécanisme soit neurodéveloppemental soit inflammatoire (Leonhard et al., 2020).

Enfin la question thérapeutique dépendrait de l'étiologie, mais des traitements symptomatiques à visée de récupération du déficit en phase résiduelle par rétablissement de la connectivité fonctionnelle pourraient éventuellement être envisagés à l'aide de techniques de neurostimulation (p.ex. rTMS ou ultra-sons). Cela pourrait passer par l'établissement de modèles de dysconnectivité prédictifs de la symptomatologie ou de la rechute, que l'on pourrait ainsi peut-être éviter ou réduire en agissant sur la connectivité par neuromodulation.





## Conclusion générale de la thèse

Dans ce travail de recherche nous avons comparé la connectivité fonctionnelle des jonctions temporo-pariétales (JTP) en IRM-BOLD de 10 sujets avec cataphasie avec deux groupes témoins constitué de 38 sujets sains et 25 sujets avec une catatonie périodique, selon une méthode de *seed-based correlation* (cerveau entier) dans une démarche exploratoire.

Les résultats de notre analyse ont mis en évidence une moindre corrélation fonctionnelle dans notre groupe d'intérêt en comparaison aux deux groupes contrôles entre la JTP gauche et la JTP droite avec la *pars triangularis* gauche, le gyrus supramarginal gauche, le lobule pariétal supérieur gauche ainsi qu'avec le gyrus angulaire droit (analyse de conjonction,  $p < 6.25 * 10^{-6}$  non corrigé, seuil de cluster  $k > 50$  voxels).

On montre aussi une hypercorrélation fonctionnelle avec la tête des noyaux caudés droit et gauches aux mêmes seuils statistiques.

Ces résultats nous semblent aller dans le sens de l'hypothèse d'un dysfonctionnement au sein du réseau du langage dans le phénotype de la cataphasie en montrant notamment une dysconnectivité fonctionnelle entre ces deux régions majeures pour la compréhension et la production du langage connues sous le nom d'aire de Wernicke/territoire de Geschwind (et son homologue droit) et l'aire de Broca.

Ces résultats s'inscrivent dans la ligne des données déjà accumulées dans la littérature sur l'imagerie des troubles de la pensée formelle des sujets avec schizophrénie retrouvant des anomalies dans le réseau du langage, ainsi qu'avec les études précédentes portant sur la cataphasie.

Les résultats de cette étude nécessitent cependant une réplication sur un autre échantillon et pourront gagner en solidité en comparant avec d'autres groupes contrôles ainsi qu'en mettant en rapport cette dysconnectivité avec les symptômes présentés par les sujets (performances langagières notamment). S'ils étaient confirmés ils pourraient appuyer l'hypothèse d'une atteinte primaire des réseaux du langage dans la cataphasie, et ouvrir par ce biais la voie à d'éventuels traitements visant à rétablir la connectivité fonctionnelle (p.ex. par neuromodulation ciblée). D'autres données révèlent des anomalies de la substance blanche du faisceau arqué chez ces sujets en regard des jonctions temporo-pariétales (dysconnectivité anatomique), ce qui pourrait être responsable de cette dysconnectivité fonctionnelle observée.

VU  
Strasbourg le 21/09/2023  
Le président du jury de thèse

Professeur Fabrice BERNA

VU et approuvé  
Strasbourg le 15 SEP 2023  
Le Doyen de la Faculté de Médecine,  
Malentique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



## ANNEXES

**ANNEXE 1 : Présentation succincte de la classification WKL** (repris de Leonhard et al, 2020). En rouge les deux phénotypes dont il est question dans ce travail de thèse.

Evolution	Famille	Domaine psychique			Polarité
		Affects		Pensée	
Rémittente	Psychoses affectives épisodiques	dépressions pures (5)	euphories pures (5)		Monopolaire
		Manie pure			
		Mélancolie pure			
	Psychose maniaco-dépressive			Bipolaire	
Psychoses cycloïdes	Psychose d'anxiété-félicité	Psychose confusionnelle excitée-inhibée	Psychose motrice hyperkinétique-akinétique		
Rémittente progressive	Schizophrénies non-systémiques	Paraphrénie affective	Cataphasie	Catatonie périodique	
Progressive	Schizophrénies de système	Hébéphrénies (4)	Paraphrénies de système (6)	Catatonies de système (6)	Monomorphe

## ANNEXE 2 : Test psychique expérimental opérationnalisé pour le diagnostic de cataphasie (TePEO-C, version abrégée de 2005 : 4 premiers items)

- Un test des différences entre 3 paires de mots concrets (ex. différence entre une boîte et un panier) puis 3 paires de mots abstraits (ex. entre une erreur et un mensonge)
- Un test de compréhension générale (ex. pourquoi les hommes élèvent-ils leurs enfants ?)
- Un test d'interprétation de proverbes (3)
- Une construction de phrases à partir de 3 mots (optionnel)
- Un test de vocabulaire (définitions) similaire à celui de la WAIS (optionnel)

## ANNEXE 3 : grille de cotation du TePEO-C (version R3, 2016)

### Anomalies quantitatives

#### Item 1 : Modification quantitative de l'expression verbale (de signifiant)

*Coter un seul des deux items : production verbale excessive (logorrhée) ou déficitaire (alogie de production).*

##### Logorrhée :

0 - Absente - Les réponses sont **appropriées**, ou pauvres (coter alogie de production plutôt).

1 - Incertaine - Les réponses sont **élaborées**, mais le sujet **s'arrête spontanément**.

2 - Légère - Le sujet met **plus d'une minute** pour répondre à des questions simples, mais **s'arrête spontanément**.

3 - Modérée - Pour **moins de la moitié des questions**, le sujet peut poursuivre même en l'absence d'incitation de la part de l'examineur. Il **redémarre lors de certaines pauses**.

4 - Sévère - Pour **plus de la moitié des questions**, le sujet remplit presque tout le temps qui lui est laissé sans qu'il soit nécessaire de l'inciter. Il **redémarre lors de certaines pauses**.

5 - Extrême - Pour **plus de la moitié des questions**, le sujet pourrait parler presque sans cesse. Il **poursuit plus d'une fois sur deux lorsqu'on lui laisse une pause**, voire il est **difficile de l'interrompre** sauf à lui couper la parole.

##### Alogie de production :

0 - Absente - Les réponses sont **appropriées** et substantielles (coter logorrhée si augmentée).

1 - Incertaine - Les réponses sont **courtes**, mais restent **appropriées** malgré des **latences modérément allongées**.

2 - Légère - **1 ou 2** réponses sont **peu élaborées** alors que les **latences sont allongées** et nécessitent **plusieurs incitations** ( $\geq 3$ ).

3 - Modérée - **Moins de la moitié** des réponses sont peu élaborées ou incomplètes malgré des latences longues au point que le sujet doit être **incité à les compléter à plusieurs reprises** ( $\geq 3$ ).

4 - Sévère - **Plus de la moitié** des réponses sont peu élaborées ou incomplètes malgré des latences longues au point que le sujet doit être **incité à les compléter à plusieurs reprises** ( $\geq 3$ ).

5 - Extrême - **Plus des trois quart** des réponses font **moins de quelques mots** malgré les incitations et des latences longues. Certaines questions peuvent rester sans réponses.

#### Item 2 : Modification quantitative du contenu (de signifié)

*Coter un seul des deux items : soit contenu informatif excessif (niveau de détail excessif) soit déficitaire (alogie de contenu).*

##### Niveau de détail excessif

0 - Absent - Les réponses apportent un **niveau de détail adapté** (coter alogie de contenu si insuffisant).

1 - Incertain - En **1 occasion** les réponses comportent un niveau de détail plus important qu'attendu. Le sujet **s'arrête spontanément malgré des ouvertures**.

2 - Léger - En **2 à 3 occasions**, les réponses comportent un niveau de détail plus important qu'attendu. Le sujet **s'arrête spontanément malgré des ouvertures**.

3 - Modéré - En au moins **1 occasion** les réponses comportent un luxe de détails excessif et le sujet semble ne **pas pouvoir s'arrêter spontanément** alors que l'essentiel a été dit si on le **stimule par des ouvertures**.

4 - Sévère - En **2 occasions ou plus**, les réponses comportent un luxe de détails excessif et le sujet semble ne **pas pouvoir s'arrêter spontanément** alors que l'essentiel a été dit si on le **stimule par des ouvertures**.

5 - Extrême - En au moins **1 occasion**, le sujet **se perd dans les détails** (ou dans des digressions) au point de pouvoir continuer à apporter de nouvelles informations **sans qu'il soit nécessaire de lui offrir des ouvertures**.

#### Alogie de contenu :

0 - Absente - Le sujet fournit les **informations pertinentes** (coter niveau de détail excessif si excès).

1 - Incertaine - Le sujet n'apporte **pas toutes les informations pertinentes** à l'examineur ou ne donne **pas de détails**.

2 - Légère - Quelques réponses ( $\leq 2$ ) **sont trop vagues** ou sont **inutilement répétées** et pourraient être réduites de moitié.

3 - Modérée - **Moins de la moitié** des réponses **sont vagues, ou se répètent** et pourraient être réduites de moitié.

4 - Sévère - **Plus de la moitié** des réponses sont **vagues, ou se répètent** et pourraient être réduites de moitié **OU 1 est incompréhensible**.

5 - Extrême - **L'ensemble** du discours est **vague, répété voire stéréotypé ou incompréhensible**, il est quasi impossible d'en tirer une information.

### Désorganisation conceptuelle

#### Item 3 : Flou conceptuel :

0 - Absent - Aucun flou conceptuel.

1 - Incertain - Le sujet **parvient en 2 relances ou moins** à préciser le concept alors qu'il est proche de la solution.

2 - Léger - Le sujet **parvient** à préciser le concept mais en **1 occasion il a besoin de 3 relances ou plus** alors qu'il est proche de la solution.

3 - Modéré - Le sujet **ne parvient pas** à préciser le concept après **3 relances ou plus** en au moins **1 occasion** alors qu'il est proche de la solution.

4 - Sévère - Le sujet **ne parvient pas** à préciser le concept après **3 relances** dans **moins de la moitié des cas** alors qu'il est proche de la solution.

5 - Extrême - Le sujet **ne parvient pas** à préciser le concept après plus de **3 relances** dans **plus de la moitié des cas**.

#### Item 4 : Phénomène du sablier

0 - Absent - Le sujet synthétise correctement **sans nouvelle production**, en dehors d'une précision.

1 - Incertain - En **1 occasion** la synthèse est **significativement différente** du matériel précédemment élaboré, **mais le nouveau matériel est pertinent OU la synthèse reprend un matériel modérément pertinent**.

2 - Léger - En **1 occasion** le sujet **reprend un/des élément(s) pertinent(s)** déjà élaborés, mais **produit un matériel nouveau et peu pertinent OU la synthèse reprend un matériel peu ou pas pertinent**.

3 - Modéré - En **plusieurs occasions** ( $\geq 2$ ), le sujet **reprend un/des élément(s) pertinent(s)** déjà élaborés, mais **produit un matériel nouveau et non pertinent OU la synthèse reprend un matériel non pertinent**.

4 - Sévère - En **1 occasion**, le sujet **ne reprend pas l'/les élément(s) déjà élaborés**, mais produit un **matériel nouveau et non pertinent**.

5 - Extrême - En **plusieurs occasions** ( $\geq 2$ ), le sujet **ne reprend pas l'/les élément(s) déjà élaborés**, mais produit un **matériel nouveau et non pertinent OU ne parvient plus à conclure**.

### Troubles de l'organisation du discours

#### Item 5 : Discours inefficace :

0 - Absent - Le discours est parfaitement compréhensible et les réponses **adaptées** aux questions.

1 - Incertain - Les réponses sont **adaptées** mais en **quelques occasions** ( $\leq 2$ ), il est nécessaire de demander des éclaircissements et le sujet les apporte **dès le premier essai**.

2 - Léger - Les réponses sont **adaptées**, mais en **plusieurs occasions** ( $\geq 3$ ), il est nécessaire de demander des éclaircissements **OU** le sujet a besoin de **2 essais pour** les apporter.

3 - Modéré - En **quelques occasions** ( $\leq 2$ ), les réponses sont **inadaptées OU** le discours du sujet reste **confus malgré 2 demandes d'éclaircissement**.

4 - Sévères - En **plusieurs occasions** ( $\geq 3$ ), les réponses sont **inadaptées OU** le discours du sujet reste **confus malgré 2 demandes d'éclaircissement**.

5 - Extrême - Le discours du sujet est quasiment **incompréhensible**.

#### Item 6 : Relâchements des associations, digressions, réponses à côté

0 - Absent - Le discours est bien **orienté vers un but**.

1 - Incertain - Pour **1 question**, relâchement léger des associations aboutissant à une digression **douteuse**, le **sujet se reprend spontanément** sans besoin de recentrage.

2 - Léger - Pour **1 question**, relâchement des associations aboutissant à une **digression claire**, mais le sujet **se reprend après 1 seul recentrage**.

3 - Modéré - Pour **plusieurs questions** ( $\geq 2$ ), **digressions claires** mais le sujet **se reprend après 1 seul recentrage OU pour 1 question, digressions claires** pour laquelle le sujet a besoin de **2 recentrages**.

4 - Sévères - Pour **plusieurs questions** ( $\geq 2$ ), **digressions claires** pour laquelle le sujet a besoin de **2 recentrages OU pour 1 question, digressions persistantes** malgré **au moins 2 tentatives de recentrage**.

5 - Extrême - Pour **plusieurs questions** ( $\geq 2$ ), **digressions persistantes** malgré **au moins 2 tentatives de recentrage**.

### Troubles du langage

#### Erreurs syntaxiques

#### Item 7 : Paragrammatisme :

0 - Absent - **Aucune erreur** de construction syntaxique.

- 1 - Incertain - **1 à 2 tournures syntaxiques erronées** non reprises spontanément, mais fautes **pouvant être courantes** (selon l'examineur) **OU ≥ 3 correspondant à un usage classique pour le sujet.**
- 2 - Léger - Au moins **1 erreur de construction syntaxique typique** (non reprise spontanément, non reconnue comme un usage commun) mais **corrigée si vérification** (production d'un nouveau matériel correct) (ou 2 à 3 si non vérifiées).
- 3 - Modéré - Entre **2 à 4 erreurs de construction syntaxique typiques** (non reprises spontanément, non reconnues comme un usage commun) **corrigées si vérification** (ou 4 à 6 si non vérifiées).
- 4 - Sévère - Entre **2 à 4 erreurs de construction syntaxique typiques** (non reprises spontanément, non reconnues comme un usage commun) dont **au moins 1 non corrigée malgré une vérification** (ou 7 à 9 si non vérifiées).
- 5 - Extrême - **Plus de 4 erreurs de construction syntaxique typiques** (non reprises spontanément, non reconnues comme un usage commun) dont **2 ou plus ne sont pas corrigées** malgré une vérification (ou plus de 9 si non vérifiées).

#### Erreurs lexicales

##### Item 8 : Paraphasies verbales :

0 - Absentes - **Aucune** paraphrasie verbale.

1 - Incertaines - **1 à 2 paraphasies verbales douteuses** / usages approximatifs **OU ≥ 3** si le sujet affirme qu'il s'agit **d'usages classiques pour lui.**

2 - Légères - **1 paraphrasie verbale probable ou typique** (non reprise spontanément, non reconnue comme d'usage commun) mais **corrigée si vérification** (ou 1 à 2 si non vérifiées).

3 - Modérées - Entre **2 et 4 paraphasies verbales typiques** (non reprises spontanément, non reconnues comme d'usage commun) **corrigées si vérification** (production d'un nouveau matériel correct) (ou 3 à 6 si non vérifiées).

4 - Sévères - Entre **2 et 4 paraphasies verbales typiques** (non reprises spontanément, non reconnues comme d'usage commun) dont **au moins 1 n'est pas corrigée** malgré une vérification (ou 7 à 9 si non vérifiées).

5 - Extrêmes - **Plus de 4 paraphasies verbales typiques** (non reprises spontanément, non reconnues comme d'usage commun) dont **2 ou plus ne sont pas corrigées** malgré une vérification (ou plus de 9 si non vérifiées).

##### Item 9 : Néologisme(s) :

0 - Absentes - Aucun néologisme.

1 - Incertaines - **1 néologisme douteux OU ≥ 2** si le sujet affirme qu'il s'agit **d'usages classiques** pour lui.

2 - Légères - **1 néologisme probable ou typique** (non repris spontanément, non reconnu comme d'usage commun) mais **corrigé si vérification** (ou 1 à 2 si non vérifiés).

3 - Modérées - **2 ou 3 néologismes typiques** (non repris spontanément, non reconnus comme d'usage commun), **corrigés si vérification** (production d'un nouveau matériel correct) (ou 3 à 6 si non vérifiés).

4 - Sévères - **2 ou 3 néologismes typiques** (non repris spontanément, non reconnus comme d'usage commun), dont **au moins 1 n'est pas corrigé** malgré une vérification (ou 7 à 9 si non vérifiés).

5 - Extrêmes - **Plus de 3 néologismes typiques** (non repris spontanément, non reconnus comme d'usage commun), dont **2 ou plus ne sont pas corrigés** malgré une vérification (ou plus de 9 si non vérifiés).

##### Item 10 : Défaut d'insight

0 - Absent - Le sujet n'a **pas de trouble significatifs** ou insight préservé. La description de ses difficultés est en adéquation avec ce qui a été objectivé.

1 - Incertain - Le sujet **minimise spontanément** ses difficultés mais les **admet facilement** lorsqu'on lui en donne un exemple et **reconnait un niveau de difficulté réaliste.**

2 - Léger - Le sujet **ne perçoit pas spontanément** ses difficultés, **minimise** les premiers exemples donnés mais finit par reconnaître un niveau de difficulté à peu près **réaliste.**

3 - Modéré - Le sujet **ne perçoit pas spontanément** ses difficultés, **minimise jusqu'à 3 exemples** et ne reconnaît de difficultés que sur les exemples donnés **sans généralisation.**

4 - Sévère - Le sujet **ne perçoit pas spontanément** ses difficultés et **minimise ses difficultés même sur plus de la moitié les exemples donnés.**

5 - Extrême - Le sujet **nie avoir eu une difficulté** quelconque.

**ANNEXE 4 : troubles de la pensée formelle dans les différents phénotypes de la classification WKL** (tiré de Leonhard, Foucher et al. 2020, *classification des psychoses endogènes*, p. 347-348, simplifié)

<b>Pensée et langage</b>	Psychose confusionnelle	Inhibée	Alogie, réduction du débit verbal
		Excitée	Logorrhée pouvant être sans pression de parole, incohérence de choix thématique
	Cataphasie	Inhibée	Alogie, réduction du débit verbal, néologismes
		Excitée	Logorrhée confuse pouvant aller jusqu'à la schizophasie, aggravation lors de thèmes abstraits, paraphasies, paragrammatisme, illogisme
	Paraphrénies de système	Essentiellement la paraphrénie incohérente, avec un relâchement des associations qui peut être majeur, des contaminations, des paraphasies et paragrammatisme. Dans les autres formes on peut retrouver une pensée concrète, approximative ou floue.	
<b>Psychomotricité</b>	Psychose motrice	Akinétique	Mutisme
		Hyperkinétique	Agité mais souvent mutique, parfois des cris ou des vocalisations
	Catatonie périodique	Akinétique	Alogie de production et de contenu voire mutisme
		Hyperkinétique	Possible logorrhée, réponses court-circuit, agrammatisme par simplification
	Catatonies de système	L'agrammatisme se voit dans les catatonies parakinétique, négativiste, proskinétique et à réponses précipitées. Dans la négativiste on trouve aussi un mutisme par refus de parler, des verbigérations dans la proskinétique, et des digressions de la pensée dans la parakinétique.	
<b>Affect</b>	Psychose d'anxiété-félicité	Logorrhée possible, discours non concentré	
	Paraphrénie affective	Illogisme concernant les idées délirantes (accepte des idées absurdes – physiquement impossible - ou fantastiques)	
	Hébéphrénies de système	On observe surtout une alogie par réduction des intérêts dans les hébéphrénies autistiques, excentrique et puérile	
<b>Psychose maniaco-</b>	Manie	Accélération de la pensée, fuite des idées, logorrhée avec pression de parole	



dépressive, manie et mélancolie pures	Mélancolie	Ralentissement expressif et idéatoire
--	------------	---------------------------------------

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med.* mai 2005;2(5):e141.
2. Bhugra D. The Global Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med.* mai 2005;2(5):e151.
3. Inserm [Internet]. [cité 30 sept 2023]. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrenie/>
4. Vilain J, Galliot AM, Durand-Roger J, Leboyer M, Llorca PM, Schürhoff F, et al. Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie. *L'Encéphale.* 1 févr 2013;39(1):19-28.
5. de Haan S. Bio-psycho-social interaction: an enactive perspective. *International Review of Psychiatry.* 4 juill 2021;33(5):471-7.
6. Feczko E, Miranda-Dominguez O, Marr M, Graham AM, Nigg JT, Fair DA. The Heterogeneity problem: Approaches to identify psychiatric subtypes. *Trends Cogn Sci.* juill 2019;23(7):584-601.
7. Wolfers T, Doan NT, Kaufmann T, Alnæs D, Moberget T, Agartz I, et al. Mapping the Heterogeneous Phenotype of Schizophrenia and Bipolar Disorder Using Normative Models. *JAMA Psychiatry.* 1 nov 2018;75(11):1146-55.
8. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. xlv, 947 p. (Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed).
9. Cuthbert BN. Research Domain Criteria (RDoC): Progress and Potential. *Curr Dir Psychol Sci.* avr 2022;31(2):107-14.
10. Strik W, Stegmayer K, Walther S, Dierks T. Systems Neuroscience of Psychosis: Mapping Schizophrenia Symptoms onto Brain Systems. *Neuropsychobiology.* 2 févr 2018;75(3):100-16.
11. Foucher JR, Gawlik M, Roth JN, de Crespigny de Billy C, Jeanjean LC, Obrecht A, et al. Wernicke-Kleist-Leonhard phenotypes [1] of endogenous psychoses: a review of their validity. *Dialogues Clin Neurosci.* mars 2020;22(1):37-49.

12. Miller R. *An Outline of Psychiatry in Clinical Lectures: The Lectures of Carl Wernicke*. Softcover reprint of the original 1st ed. 2015 edition. Springer; 2016. 500 p.
  13. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
- Leonhard K, Foucher J, Elowe J, Berna F (2020), *Classification des psychoses endogènes*, Elsevier Masson\_
15. Foucher JR, Jeanjean LC, de Billy CC, Pfuhlmann B, Clauss JME, Obrecht A, et al. The polysemous concepts of psychomotricity and catatonia: A European multi-consensus perspective. *European Neuropsychopharmacology*. 1 mars 2022;56:60-73.
- Kussmaul A, (1877), *Disturbances of Speech. An Attempt in the Pathology of Speech*. In : *Cyclopaedia of the Practice of Medicine*, Vol. XIV, pp. 581-875, Edité par H. von Ziemssen,
17. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Chicago: Chicago Medical Book Co.; 1919. x, 331 p.
  18. Jerónimo J, Queirós T, Cheniaux E, Telles-Correia D. Formal Thought Disorders—Historical Roots. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2018 [cité 10 mars 2023];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00572>
- Griesinger, W. (1882). *Mental pathology and therapeutics*. New York, William Wood & Company.
20. Andreasen NC. Thought, language, and communication disorders. I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Arch Gen Psychiatry*. nov 1979;36(12):1315-21.
  21. Andreasen NC. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr Bull*. 1986;12(3):473-82.
  22. Kircher T, Bröhl H, Meier F, Engelen J. Formal thought disorders: from phenomenology to neurobiology. *Lancet Psychiatry*. juin 2018;5(6):515-26.
  23. Kircher T, Krug A, Stratmann M, Ghazi S, Schales C, Frauenheim M, et al. A rating scale for the assessment of objective and subjective formal Thought and Language Disorder (TALD). *Schizophr Res*. déc 2014;160(1-3):216-21.
  24. Mainberger O. *Validation du Test Psychique Expérimental Opérationnalisé pour le diagnostic de cataphasie*. Université de Strasbourg; 2015.
  25. Goldberg TE, Aloia MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR. Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. *Am J Psychiatry*. déc 1998;155(12):1671-6.
  26. Barrera A, al B. Formal thought disorder in schizophrenia: an executive or a semantic deficit? *Psychological medicine* [Internet]. janv 2005 [cité 10 août 2023];35(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15842035/>

27. Nagels A, Fährmann P, Stratmann M, Ghazi S, Schales C, Frauenheim M, et al. Distinct Neuropsychological Correlates in Positive and Negative Formal Thought Disorder Syndromes: The Thought and Language Disorder Scale in Endogenous Psychoses. *Neuropsychobiology*. 2016;73(3):139-47.
28. Foucher JR, de Billy C, Jeanjean LC, Obrecht A, Mainberger O, Clauss JME, et al. A Brain Imaging-Based Diagnostic Biomarker for Periodic Catatonia: Preliminary Evidence Using a Bayesian Approach. *Neuropsychobiology*. 2020;79(4-5):352-65.
29. Walther S, Schäppi L, Federspiel A, Bohlhalter S, Wiest R, Strik W, et al. Resting-State Hyperperfusion of the Supplementary Motor Area in Catatonia. *Schizophr Bull*. 01 2017;43(5):972-81.
30. Foucher JR, Zhang YF, Roser M, Lamy J, De Sousa PL, Weibel S, et al. A double dissociation between two psychotic phenotypes: Periodic catatonia and cataphasia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. août 2018;86:363-9.
31. Maderthaner L, Pavlidou A, Lefebvre S, Nadesalingam N, Chapellier V, von Känel S, et al. Neural Correlates of Formal Thought Disorder Dimensions in Psychosis. *Schizophr Bull*. 22 mars 2023;49(Suppl\_2):S104-14.
32. Palaniyappan L. Dissecting the neurobiology of linguistic disorganisation and impoverishment in schizophrenia. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 1 sept 2022;129:47-60.
33. Stein F, Buckenmayer E, Brosch K, Meller T, Schmitt S, Ringwald KG, et al. Dimensions of Formal Thought Disorder and Their Relation to Gray- and White Matter Brain Structure in Affective and Psychotic Disorders. *Schizophr Bull*. 21 juin 2022;48(4):902-11.
34. Cavelti M, Kircher T, Nagels A, Strik W, Homan P. Is formal thought disorder in schizophrenia related to structural and functional aberrations in the language network? A systematic review of neuroimaging findings. *Schizophr Res*. sept 2018;199:2-16.
35. Horn H, Jann K, Federspiel A, Walther S, Wiest R, Müller T, et al. Semantic network disconnection in formal thought disorder. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):14-23.
36. Wensing T, Cieslik EC, Müller VI, Hoffstaedter F, Eickhoff SB, Nickl-Jockschat T. Neural correlates of formal thought disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Hum Brain Mapp*. oct 2017;38(10):4946-65.
37. Asami T, Saito Y, Whitford TJ, Makris N, Niznikiewicz M, McCarley RW, et al. Abnormalities of middle longitudinal fascicle and disorganization in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. févr 2013;143(2-3):253-9.
38. Cavelti M, Winkelbeiner S, Federspiel A, Walther S, Stegmayer K, Giezendanner S, et al. Formal thought disorder is related to aberrations in language-related white matter tracts in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 sept 2018;279:40-50.
39. Chen J, Wensing T, Hoffstaedter F, Cieslik EC, Müller VI, Patil KR, et al. Neurobiological substrates of the positive formal thought disorder in schizophrenia

- revealed by seed connectome-based predictive modeling. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102666.
40. Petcharunpaisan S, Ramalho J, Castillo M. Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J Radiol.* 28 oct 2010;2(10):384-98.
  41. Kisel AA, Naumova AV, Yarnykh VL. Macromolecular Proton Fraction as a Myelin Biomarker: Principles, Validation, and Applications. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2022 [cité 30 sept 2023];16. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2022.819912>
  42. Huneau C, Benali H, Chabriat H. Investigating Human Neurovascular Coupling Using Functional Neuroimaging: A Critical Review of Dynamic Models. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2015 [cité 30 sept 2023];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2015.00467>
  44. YiFan Zhang, Une double dissociation entre deux phénotypes de psychose : la catatonie périodique et la cataphasie, mémoire de Master, Neurosciences cognitives, Strasbourg, 2017, 20p
  43. Arcay H. Study of the rCBF variations in periodic catatonia using ASL-MRI, Mémoire de Master, Neurosciences, Strasbourg, 2021, 17p
  45. Price CJ, Moore CJ, Friston KJ. Subtractions, conjunctions, and interactions in experimental design of activation studies. *Hum Brain Mapp.* 1997;5(4):264-72.
  46. Bonakdarpour B, Hurley RS, Wang AR, Fereira HR, Basu A, Chatrathi A, et al. Perturbations of language network connectivity in primary progressive aphasia. *Cortex.* déc 2019;121:468-80.
  47. Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol.* janv 2005;57(1):8-16.
  48. Kim H, Wang K, Cutting LE, Willcutt EG, Petrill SA, Leopold DR, et al. The Angular Gyrus as a Hub for Modulation of Language-related Cortex by Distinct Prefrontal Executive Control Regions. *J Cogn Neurosci.* 1 nov 2022;34(12):2275-96.
  49. Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and Ventral Attention Systems. *Neuroscientist.* avr 2014;20(2):150-9.
  50. Uddin LQ, Yeo BTT, Spreng RN. Towards a universal taxonomy of macro-scale functional human brain networks. *Brain Topogr.* nov 2019;32(6):926-42.
  51. Healey ML, Grossman M. Cognitive and Affective Perspective-Taking: Evidence for Shared and Dissociable Anatomical Substrates. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2018 [cité 22 mai 2023];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00491>
  49. Mizrahi M, Study of the theory of mind in patients suffering from cataphasia. Functional magnetic resonance imaging approach, mémoire de Master, Neurosciences, Bordeaux, 2022, 23p

53. Hervais-Adelman A, Egorova N, Golestani N. Beyond bilingualism: multilingual experience correlates with caudate volume. *Brain Struct Funct.* sept 2018;223(7):3495-502.
54. Robles SG, Gatignol P, Capelle L, Mitchell MC, Duffau H. The role of dominant striatum in language: a study using intraoperative electrical stimulations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 juill 2005;76(7):940-6.
55. Jacquemot C, Bachoud-Lévi AC. Striatum and language processing: Where do we stand? *Cognition.* août 2021;213:104785.
56. Palaniyappan L, Homan P, Alonso-Sanchez MF. Language Network Dysfunction and Formal Thought Disorder in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 15 mars 2023;49(2):486-97.
57. Kopell NJ, Gritton HJ, Whittington MA, Kramer MA. Beyond the Connectome: The Dynome. *Neuron.* 17 sept 2014;83(6):1319-28.
58. Sumner PJ, Bell IH, Rossell SL. A systematic review of task-based functional neuroimaging studies investigating language, semantic and executive processes in thought disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 1 nov 2018;94:59-75.
59. Elsevier. Elsevier Connect. [cité 18 août 2023]. Schizophrénie et génétique. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/psy/schizophrénie-et-génétique>



# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : VERNET Prénom : Rémi

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Né pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire,

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale :

À STRASBOURG, le 11.09.2023

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**



---

## **RÉSUMÉ DE LA THESE :**

Le constat de l'hétérogénéité des schizophrénies, tant sur le plan clinique que des résultats de la littérature trop souvent inconsistants ou contradictoires, notamment sur le plan de la recherche de corrélats neurobiologiques, nous presse d'utiliser d'autres points de vue que ceux adoptés depuis maintenant quelques décennies (en particulier le DSM). Dans cette étude nous avons fait le choix d'utiliser la classification de Wernicke-Kleist-Leonard pour distinguer différentes formes de schizophrénies. La description du phénotype de la cataphasie, telle qu'elle est développée dans cette classification, débouche assez naturellement sur l'hypothèse que les troubles du langage pourraient constituer l'atteinte primaire dans ce type de schizophrénie. Une étude précédente de notre équipe (Foucher et al, 2018) montrait un hypodébit (rCBF déterminé par une double conjonction ASL et ASL-BOLD) des jonctions temporo-pariétales (JTP) droite et gauche chez les sujets avec une cataphasie comparés aux sujets sains et à des sujets avec une catatonie périodique (un autre phénotype de schizophrénie). Dans la suite de ces résultats, nous nous sommes donnés comme objectif dans ce travail d'étudier la connectivité fonctionnelle de ces régions dans la cataphasie en IRM-BOLD, afin de voir si un profil de dysconnectivité ressortirait par rapport aux sujets sains et à ceux avec une catatonie périodique. Nous avons comparé les mêmes sujets que dans l'étude précédente (inclus dans le protocole CONNECT C3) dans les mêmes groupes, avec un nombre d'individus légèrement plus important (73 sujets dans notre étude 10 sujets avec une cataphasie (sujets d'intérêt), 25 sujets avec catatonie périodique et 38 sujets sains). Nous avons procédé à cette analyse de manière exploratoire, en utilisant une méthode de *seed-based connectivity* (étude de la connectivité entre une région et tout le cerveau). Les résultats montrent une tendance à une moindre corrélation fonctionnelle dans notre groupe d'intérêt en comparaison aux groupes contrôles (conjonctions statistiques) entre les deux ROI et la *pars triangularis* gauche ainsi que le gyrus supra-marginal gauche, le lobule pariétal supérieur gauche et le gyrus angulaire droit, et une hypercorrélation avec la tête du noyau caudé droit et gauche. Les résultats de notre étude sont limités dans leur solidité statistique (disparition des différences aux seuils corrigés pour les comparaisons multiples pour les différentes cartes de contrastes ayant servi à l'analyse de conjonction) et dans leur extrapolation par le faible nombre de sujets. Ils nécessitent d'être confirmés ou infirmés sur un nouvel échantillon. S'ils étaient confirmés, ils pourraient soutenir l'hypothèse d'une perturbation primaire des réseaux du langage dans la cataphasie.

---

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT :** Psychiatrie

---

**MOTS-CLES :** schizophrénie, cataphasie, IRM-BOLD

---

**PRESIDENT :** Pr Fabrice BERNA, PU-PH

**ASSESEUR :** Dr Olivier MAINBERGER, PH

---

**ADRESSE DE L'AUTEUR :** 2 rue du Dr Netter, 67200 STRASBOURG

---