



**HAL**  
open science

# Étude de la valeur diagnostique de la perfusion cérébrale mesurée en SPECT dans les pathologies psychiatriques

Manon Dandreis

## ► To cite this version:

Manon Dandreis. Étude de la valeur diagnostique de la perfusion cérébrale mesurée en SPECT dans les pathologies psychiatriques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02118493

**HAL Id: dumas-02118493**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02118493>**

Submitted on 3 May 2019

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

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



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Etude de la valeur diagnostique de la perfusion cérébrale mesurée en  
SPECT dans les pathologies psychiatriques.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 15 Mars 2019**

**Par Madame Manon DANDREIS**

**Née le 22 décembre 1988 à Nice (06)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur LANÇON Christophe**

**Président**

**Monsieur le Professeur GUEDJ Eric**

**Assesseur**

**Madame le Professeur TREBUCHON Agnès**

**Assesseur**

**Madame le Docteur RICHIERI Raphaëlle**

**Directeur**



# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales** : Patrick DESSI  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Assesseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

|    |                        |    |                           |
|----|------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge         | MM | FAVRE Roger               |
|    | ALDIGHIERI René        |    | FIECHI Marius             |
|    | ALESSANDRINI Pierre    |    | FARNARIER Georges         |
|    | ALLIEZ Bernard         |    | FIGARELLA Jacques         |
|    | AQUARON Robert         |    | FONTES Michel             |
|    | ARGEME Maxime          |    | FRANCOIS Georges          |
|    | ASSADOURIAN Robert     |    | FUENTES Pierre            |
|    | AUFFRAY Jean-Pierre    |    | GABRIEL Bernard           |
|    | AUTILLO-TOUATI Amapola |    | GALINIER Louis            |
|    | AZORIN Jean-Michel     |    | GALLAIS Hervé             |
|    | BAILLE Yves            |    | GAMERRE Marc              |
|    | BARDOT Jacques         |    | GARCIN Michel             |
|    | BARDOT André           |    | GARNIER Jean-Marc         |
|    | BERARD Pierre          |    | GAUTHIER André            |
|    | BERGOIN Maurice        |    | GERARD Raymond            |
|    | BERNARD Dominique      |    | GEROLAMI-SANTANDREA André |
|    | BERNARD Jean-Louis     |    | GIUDICELLI Roger          |
|    | BERNARD Pierre-Marie   |    | GIUDICELLI Sébastien      |
|    | BERTRAND Edmond        |    | GOUDARD Alain             |
|    | BISSET Jean-Pierre     |    | GOUIN François            |
|    | BLANC Bernard          |    | GRILLO Jean-Marie         |
|    | BLANC Jean-Louis       |    | GRISOLI François          |
|    | BOLLINI Gérard         |    | GROULIER Pierre           |
|    | BONGRAND Pierre        |    | HADIDA/SAYAG Jacqueline   |
|    | BONNEAU Henri          |    | HASSOUN Jacques           |
|    | BONNOIT Jean           |    | HEIM Marc                 |
|    | BORY Michel            |    | HOUEL Jean                |
|    | BOTTA Alain            |    | HUGUET Jean-François      |
|    | BOURGEADE Augustin     |    | JAQUET Philippe           |
|    | BOUVENOT Gilles        |    | JAMMES Yves               |
|    | BOUYALA Jean-Marie     |    | JOUVE Paulette            |
|    | BREMOND Georges        |    | JUHAN Claude              |
|    | BRICOT René            |    | JUIN Pierre               |
|    | BRUNET Christian       |    | KAPHAN Gérard             |
|    | BUREAU Henri           |    | KASBARIAN Michel          |
|    | CAMBOULIVES Jean       |    | KLEISBAUER Jean-Pierre    |
|    | CANNONI Maurice        |    | LACHARD Jean              |
|    | CARTOUZOU Guy          |    | LAFFARGUE Pierre          |
|    | CAU Pierre             |    | LAUGIER René              |
|    | CHABOT Jean-Michel     |    | LE TREUT Yves             |
|    | CHAMLIAN Albert        |    | LEVY Samuel               |
|    | CHARREL Michel         |    | LOUCHET Edmond            |
|    | CHAUVEL Patrick        |    | LOUIS René                |
|    | CHOUX Maurice          |    | LUCIANI Jean-Marie        |
|    | CIANFARANI François    |    | MAGALON Guy               |
|    | CLEMENT Robert         |    | MAGNAN Jacques            |
|    | COMBALBERT André       |    | MALLAN- MANCINI Josette   |
|    | CONTE-DEVOLX Bernard   |    | MALMEJAC Claude           |
|    | CORRIOL Jacques        |    | MARANINCHI Dominique      |
|    | COULANGE Christian     |    | MARTIN Claude             |
|    | DALMAS Henri           |    | MATTEI Jean François      |
|    | DE MICO Philippe       |    | MERCIER Claude            |
|    | DESSEIN Alain          |    | METGE Paul                |
|    | DELARQUE Alain         |    | MICHOTEY Georges          |
|    | DEVIN Robert           |    | MILLET Yves               |
|    | DEVRED Philippe        |    | MIRANDA François          |
|    | DJIANE Pierre          |    | MONFORT Gérard            |
|    | DONNET Vincent         |    | MONGES André              |
|    | DUCASSOU Jacques       |    | MONGIN Maurice            |
|    | DUFOUR Michel          |    | MONTIES Jean-Raoul        |
|    | DUMON Henri            |    | NAZARIAN Serge            |
|    | ENJALBERT Alain        |    | NICOLI René               |

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

|                   |                   |            |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur  | LEVY Samuel       | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | PONCET Michel     | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | KASBARIAN Michel  | 31/08/2011 |
| M. le Professeur  | ROBERTOUX Pierre  | 31/08/2011 |

### 2009

|                  |                 |            |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre   | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

### 2010

|                  |                |            |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

### 2011

|                  |                   |            |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre     | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique  | 31/08/2015 |

### 2012

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles      | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean     | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel      | 31/08/2015 |

### 2013

|                  |                            |            |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre             | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick            | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean               | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François        | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUF0 Marcel                | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard            | 31/08/2016 |

### 2014

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre      | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc        | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy         | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

### 2015

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian   | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François     | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel      | 31/08/2016 |

**2016**

|                  |                   |            |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre   | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian  | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre        | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger       | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel     | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves       | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge    | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles    | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTE Bernard  | 31/08/2019 |

**2017**

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles     | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick     | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre      | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean        | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger         | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles      | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard    | 31/08/2018 |

**2018**

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles      | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre       | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean         | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2019 |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                                       |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert             | CHINOT Olivier                        | GRIMAUD Jean-Charles                  |
| ALBANESE Jacques                      | CHOSSEGROS Cyrille                    | GROB Jean-Jacques                     |
| ALIMI Yves                            | <i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i> | GUEDJ Eric                            |
| AMABILE Philippe                      | COLLART Frédéric                      | GUIEU Régis                           |
| AMBROSI Pierre                        | COSTELLO Régis                        | GUIS Sandrine                         |
| ANDRE Nicolas                         | COURBIERE Blandine                    | GUYE Maxime                           |
| ARGENSON Jean-Noël                    | COWEN Didier                          | GUYOT Laurent                         |
| ASTOUL Philippe                       | CRAVELLO Ludovic                      | GUYS Jean-Michel                      |
| ATTARIAN Shahram                      | CUISSET Thomas                        | HABIB Gilbert                         |
| AUDOUIN Bertrand                      | CURVALE Georges                       | HARDWIGSEN Jean                       |
| AUQUIER Pascal                        | DA FONSECA David                      | HARLE Jean-Robert                     |
| AVIERINOS Jean-François               | DAHAN-ALCARAZ Laetitia                | <i>HOFFART Louis Disponibilité</i>    |
| AZULAY Jean-Philippe                  | DANIEL Laurent                        | HOUVENAEGHEL Gilles                   |
| BAILLY Daniel                         | DARMON Patrice                        | JACQUIER Alexis                       |
| BARLESI Fabrice                       | D'ERCOLE Claude                       | JOURDE-CHICHE Noémie                  |
| BARLIER-SETTI Anne                    | D'JOURNO Xavier                       | JOUVE Jean-Luc                        |
| BARTHET Marc                          | DEHARO Jean-Claude                    | KAPLANSKI Gilles                      |
| BARTOLI Christophe                    | DELAPORTE Emmanuel                    | KARSENTY Gilles                       |
| BARTOLI Jean-Michel                   | DELPERO Jean-Robert                   | KERBAUL François                      |
| BARTOLI Michel                        | DENIS Danièle                         | KRAHN Martin                          |
| BARTOLOMEI Fabrice                    | DISDIER Patrick                       | LAFFORGUE Pierre                      |
| BASTIDE Cyrille                       | DODDOLI Christophe                    | LAGIER Jean-Christophe                |
| BENSOUSSAN Laurent                    | DRANCOURT Michel                      | LAMBAUDIE Eric                        |
| BERBIS Philippe                       | DUBUS Jean-Christophe                 | LANCON Christophe                     |
| BERDAH Stéphane                       | DUFFAUD Florence                      | LA SCOLA Bernard                      |
| <i>BERLAND Yvon Surnombre</i>         | DUFOUR Henry                          | LAUNAY Franck                         |
| BERNARD Jean-Paul                     | DURAND Jean-Marc                      | LAVIEILLE Jean-Pierre                 |
| BEROUD Christophe                     | DUSSOL Bertrand                       | LE CORROLLER Thomas                   |
| BERTUCCI François                     | EUSEBIO Alexandre                     | LECHEVALLIER Eric                     |
| BLAISE Didier                         | FAKHRY Nicolas                        | LEGRE Régis                           |
| BLIN Olivier                          | <i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>       | LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale         |
| BLONDEL Benjamin                      | FELICIAN Olivier                      | LEONE Marc                            |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie                | FENOLLAR Florence                     | LEONETTI Georges                      |
| BONELLO Laurent                       | FIGARELLA/BRANGER Dominique           | LEPIDI Hubert                         |
| BONNET Jean-Louis                     | FLECHER Xavier                        | LEVY Nicolas                          |
| <i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i> | FOURNIER Pierre-Edouard               | MACE Loïc                             |
| BOUBLI Léon                           | <i>FRANCES Yves Surnombre</i>         | MAGNAN Pierre-Edouard                 |
| BOUFI Mourad                          | FRANCESCHI Frédéric                   | <i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i> |
| BOYER Laurent                         | FUENTES Stéphane                      | MEGE Jean-Louis                       |
| BREGEON Fabienne                      | GABERT Jean                           | MERROT Thierry                        |
| BRETELLE Florence                     | GABORIT Bénédicte                     | METZLER/GUILLEMAIN Catherine          |
| BROUQUI Philippe                      | GAINNIER Marc                         | MEYER/DUTOUR Anne                     |
| BRUDER Nicolas                        | GARCIA Stéphane                       | MICCALEF/ROLL Joëlle                  |
| BRUE Thierry                          | GARIBOLDI Vlad                        | MICHEL Fabrice                        |
| BRUNET Philippe                       | GAUDART Jean                          | MICHEL Gérard                         |
| BURTEY Stéphane                       | GAUDY-MARQUESTE Caroline              | MICHEL Justin                         |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier               | GENTILE Stéphanie                     | MICHELET Pierre                       |
| CASANOVA Dominique                    | GERBEAUX Patrick                      | MILH Mathieu                          |
| CASTINETTI Frédéric                   | GEROLAMI/SANTANDREA René              | MOAL Valérie                          |
| CECCALDI Mathieu                      | GILBERT/ALESSI Marie-Christine        | MONCLA Anne                           |
| CHAGNAUD Christophe                   | GIORGI Roch                           | MORANGE Pierre-Emmanuel               |
| CHAMBOST Hervé                        | GIOVANNI Antoine                      | MOULIN Guy                            |
| CHAMPSAUR Pierre                      | GIRARD Nadine                         | MOUTARDIER Vincent                    |
| CHANEZ Pascal                         | GIRAUD/CHABROL Brigitte               | <i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>      |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle          | GONCALVES Anthony                     | NAUDIN Jean                           |
| CHARREL Rémi                          | GORINCOUR Guillaume                   | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier         |
| <i>CHARPIN Denis Surnombre</i>        | GRANEL/REY Brigitte                   | NICOLLAS Richard                      |
| CHAUMOITRE Kathia                     | GRANVAL Philippe                      | OLIVE Daniel                          |
| CHIARONI Jacques                      | GREILLIER Laurent                     | OUAFIK L'Houcine                      |

|   |                                |                            |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| PAGANELLI Franck                        | ROCHE Pierre-Hugues            | THOMAS Pascal              |
| PANUEL Michel                           | ROCH Antoine                   | THUNY Franck               |
| PAPAZIAN Laurent                        | ROCHWERGER Richard             | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès |
| PAROLA Philippe                         | ROLL Patrice                   | TRIGLIA Jean-Michel        |
| <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i> | ROSSI Dominique                | TROPIANO Patrick           |
| PELISSIER-ALICOT Anne-Laure             | ROSSI Pascal                   | TSIMARATOS Michel          |
| PELLETIER Jean                          | ROUDIER Jean                   | TURRINI Olivier            |
| PERRIN Jeanne                           | SALAS Sébastien                | VALERO René                |
| PETIT Philippe                          | <i>SAMBUC Roland Surnombre</i> | VAROQUAUX Arthur Damien    |
| PHAM Thao                               | SARLES Jacques                 | VELLY Lionel               |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique        | SARLES/PHILIP Nicole           | VEY Norbert                |
| PIQUET Philippe                         | SARLON-BARTOLI Gabrielle       | VIDAL Vincent              |
| PIRRO Nicolas                           | SCAVARDA Didier                | VIENS Patrice              |
| POINSO François                         | SCHLEINITZ Nicolas             | VILLANI Patrick            |
| RACCAH Denis                            | SEBAG Frédéric                 | VITON Jean-Michel          |
| RANQUE Stéphane                         | SEITZ Jean-François            | VITTON Véronique           |
| RAOULT Didier                           | SIELEZNEFF Igor                | VIEHWEGER Heide Elke       |
| REGIS Jean                              | SIMON Nicolas                  | VIVIER Eric                |
| REYNAUD/GAUBERT Martine                 | STEIN Andréas                  | XERRI Luc                  |
| REYNAUD Rachel                          | TAIEB David                    |                            |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth           | THIRION Xavier                 |                            |

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

|   |                                      |                         |
|---|--------------------------------------|-------------------------|
| ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )       | EBBO Mikaël                          | NGUYEN PHONG Karine     |
| AHERFI Sarah                                  | FABRE Alexandre                      | NINOVE Laetitia         |
| ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> ) | FAURE Alice                          | NOUGAIREDE Antoine      |
| ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )      | FOLETTI Jean- Marc                   | OLLIVIER Matthieu       |
| BARTHELEMY Pierre                             | FOUILLOUX Virginie                   | OVAERT Caroline         |
| BEGE Thierry                                  | FROMNOT Julien                       | PAULMYER/LACROIX Odile  |
| BELIARD Sophie                                | GASTALDI Marguerite                  | PESENTI Sébastien       |
| BERBIS Julie                                  | GELSI/BOYER Véronique                | RESSEGUIER Noémie       |
| BERGE-LEFRANC Jean-Louis                      | GIUSIANO Bernard                     | REY Marc                |
| BERTRAND Baptiste                             | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie          | ROBERT Philippe         |
| BEYER-BERJOT Laura                            | GONZALEZ Jean-Michel                 | SABATIER Renaud         |
| BIRNBAUM David                                | GOURIET Frédérique                   | SARI-MINODIER Irène     |
| BONINI Francesca                              | GRAILLON Thomas                      | SAVEANU Alexandru       |
| BOUCRAUT Joseph                               | GRISOLI Dominique                    | SECQ Véronique          |
| BOULAMERY Audrey                              | GUERIN Carole                        | SUCHON Pierre           |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine                        | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné            | TABOURET Emeline        |
| BUFFAT Christophe                             | GUIDON Catherine                     | TOGA Caroline           |
| CAMILLERI Serge                               | HAUTIER/KRAHN Aurélie                | TOGA Isabelle           |
| CARRON Romain                                 | HRAIECH Sami                         | TOMASINI Pascale        |
| CASSAGNE Carole                               | KASPI-PEZZOLI Elise                  | TOSELLO Barthélémy      |
| CHAUDET Hervé                                 | L'OLLIVIER Coralie                   | TROUSSE Delphine        |
| CHRETIEN Anne-Sophie                          | LABIT-BOUVIER Corinne                | TUCHTAN-TORRENTS Lucile |
| COZE Carole                                   | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina     | VELY Frédéric           |
| CUNY Thomas                                   | LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> ) | VION-DURY Jean          |
| DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )      | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude     | ZATTARA/CANNONI Hélène  |
| DALES Jean-Philippe                           | LEVY/MOZZICONACCI Annie              |                         |
| DAUMAS Aurélie                                | LOOSVELD Marie                       |                         |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle                        | MANCINI Julien                       |                         |
| DELLIAUX Stéphane                             | MARY Charles                         |                         |
| DESPLAT/JEGO Sophie                           | MASCAUX Céline                       |                         |
| DEVILLIER Raynier                             | MAUES DE PAULA André                 |                         |
| DUBOURG Grégory                               | MILLION Matthieu                     |                         |
| DUFOUR Jean-Charles                           | MOTTOLA GHIGO Giovanna               |                         |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

|                              |                              |                |
|------------------------------|------------------------------|----------------|
| ABU ZINEH Mohammad           | DEGIOANNI/SALLE Anna         | RUEL Jérôme    |
| BARBACARU/PERLES T. A.       | DESNUES Benoît               | THOLLON Lionel |
| BERLAND/BENHAIM Caroline     | MARANINCHI Marie             | THIRION Sylvie |
| BOUCAULT/GARROUSTE Françoise | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky        | VERNA Emeline  |
| BOYER Sylvie                 | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte |                |
| COLSON Sébastien             | POGGI Marjorie               |                |

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 FRANCES Yves (PU-PH) *Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BERLAND Yvon (PU-PH) *Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

# Remerciements

## Aux membres du jury

**Monsieur le Président du jury, le Professeur Christophe Lançon**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

**Monsieur le Professeur Eric Guedj**, merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail du master 2 à la thèse. Merci pour votre bienveillance, votre transmission de savoir et votre disponibilité.

**Madame le Professeur Agnès Trebuchon** merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Votre caractère passionné est formidable et contagieux. Merci pour votre accueil et votre gentillesse lors de mon semestre en épiléptologie

**A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Raphaëlle Richieri**, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Je la remercie chaleureusement pour son intérêt, sa disponibilité et ses précieux conseils durant l'élaboration et la rédaction de cette thèse

Je tiens également à remercier l'équipe de santé publique de Monsieur le Professeur Laurent Boyer pour leur précieuse contribution à l'élaboration de ce projet et plus

particulièrement le Docteur Mohamed Boucekine pour les multiples analyses statistiques et sa disponibilité même le week-end ! Merci

Remerciements particuliers à l'équipe du centre hospitalier de Monfavet et plus particulièrement le Dr Serra-Tourtour et le DR Charpin qui m'ont accueillie lors de mon premier stage d'interne ainsi qu'aux médecins du centre hospitalier princesse Grace à Monaco et à leur formidable équipe qui m'ont transmis leur savoir et leur plaisir d'exercer la psychiatrie.

Merci aux médecins que j'ai rencontrés et qui ne m'ont montré que sympathie et passion pour leur métier.

A toutes les équipes soignantes (Psychologue, infirmiers ,ASH, éducateurs, secrétaires) que j'ai pu croiser sur mon parcours , merci pour votre accueil, votre aide, vos conseils, votre générosité et votre dévouement.

## A ma famille et mes amis

A toi **Jérémy** qui me soutiens et me supportes avec mes lubies improbables et mes sautes d'humeurs, depuis 7ans à un mois près (ps : désolée pour ton anniversaire promis l'an prochain on le fêtera mieux...). Parce que tu es devenue ma moitié, ma meilleure moitié. Merci pour ta dévotion dans ces difficiles semaines de rédaction, pour tes relectures même si tu ne comprenais pas toujours le sujet. Merci d'avoir joué le jeu

A mes parents, **Brigitte et Patrice**, vous êtes tous simplement exceptionnels. Merci d'être vous. Vous avez toujours été des modèles pour moi. . Ce travail n'aurait pas vu le jour sans vous. Merci pour votre participation active dans la rédaction de cette thèse, et pour la correction des quelques rares fautes d'orthographe. (Promis si je me réincarne un jour je le ferais en dictionnaire). Merci Papa pour ton aide précieuse dans cette thèse mais également par le passé, pour ta patience. Allez cet été pour te remercier on se fait le Cervin

Merci **Maurice** reste tel que tu es.

A **Paul**, Bouchon qui me soutient inconditionnellement et qui est toujours prêt à prendre ma défense. Tu es une source d'inspiration permanente pour moi. Je n'aurais pu espérer meilleure personne pour ce rôle de petit frère que tu tiens à la perfection.

A mamie **Christiane**, je ne sais pas quoi te dire mamie, toi es qui est toujours là, toujours vaillante à mes cotés. Plus que 6 semaines Mamie et je rentre à la maison. Tu es la personne la plus généreuse et bienveillante que je connaisse.

A **Elisa** ma grande sœur de cœur qui n'a pu être là aujourd'hui, et Mia qui sera bientôt parmi nous.

A **Antoine** parce que tu n'es pas mon frère, mais que je te considère comme tel

A **Patrick, Simon**, et **Laure** avec qui j'ai passé 6 mois au top, dans un stage pas toujours fun.

A **Stanislas**, et à **Tanguy** un co interne en or avec qui j'ai pu bien approfondir mes connaissances en immobilier mais aussi un peu en épiléptologie.

A **Salomé** qui m'a permis d'avoir plus de temps pour rédiger cette thèse.

A mes amis niçois :

A **Catee, Sara** qui êtes là depuis les premiers jours de P1

A **Alexandra, Blandine, Christian** et **Belette** pour tous les bons moments qu'on a passé ensembles, les piqueniques, les Nouvel An et les soirées d'Halloween, et bien sur le vole de chocobon

Aux internes de Montfavet **Dam To Dam Tche, Claire, Laura, Léo** et bien sur **Anna**, avec qui depuis 4 ans on partage les bons et les moins bons moments, à Belle Elsa Ariel, et toutes les autres princesses Disney ainsi qu'à Céline et Luis qui ont accompagné nos soirée au B9 (et tant que j'y suis Merci le B9 et le voisinage très tolérant).

Et puis aussi à Violaine, Gaëlle, Elodie

Grand merci à Marion pour ta petite contribution à ce projet.

A ma machine à thé et à mon extracteur de jus sans lesquels rien n'aurait été pareil

Et puis évidemment à vous qui n'êtes plus là, Lucie, Joseph, et José. Ca y est j'ai fini j'y suis arrivée, merci pour votre amour et votre soutien. C'est aussi grâce à vous que je suis arrivée là. Bon je ne suis pas infirmier dans l'armée, mais je vais devenir médecin dans le civil. J'ai voulu faire médecine pour soigner Parkinson mais bon la psychiatrie ma plus attiré, mais je suis certaine que de là où tu es tu es quand même fière de moi.



*Reality is that which, when you stop believing in it, doesn't go away.*

La réalité est ce qui ne disparaît pas quand on arrête d'y croire.

Philip K Dick

# Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I. Introduction</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>A. Historique de la classification en psychiatrie</b> .....                          | <b>12</b> |
| <b>B. Origine de la classification en psychiatrie</b> .....                             | <b>16</b> |
| <b>C. Les troubles psychiatriques</b> .....   | <b>21</b> |
| 1. La dépression.....   | 21        |
| 2. Le trouble affectif bipolaire .....  | 23        |
| 3. La schizophrénie .....   | 24        |
| 4. Modèle physiopathologique des troubles psychiatriques.....                           | 26        |
| <b>D. Neuroimagerie et psychiatrie</b> .....  | <b>30</b> |
| 1. Rappel anatomique .....  | 30        |
| 2. Les différentes techniques de neuro imagerie .....                                   | 33        |
| 3. Le débit sanguin cérébral par SPECT appliqué aux troubles psychiatriques.....        | 35        |
| <b>E. Introduction au machine learning ou apprentissage supervisé</b> .....             | <b>38</b> |
| <b>F. Conclusion de la revue de la littérature et objectif de notre recherche</b> ..... | <b>40</b> |
| <b>II. Méthodologie</b> .....   | <b>42</b> |
| <b>A. Population d'étude</b> .....  | <b>42</b> |
| <b>B. SPECT :</b> .....   | <b>44</b> |
| <b>C. Analyse statistique</b> .....   | <b>45</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>III. Résultats .....</b>   | <b>46</b>  |
| <b>A. Caractéristiques de la population .....</b>   | <b>46</b>  |
| <b>B. Débit sanguin cérébral.....</b>   | <b>47</b>  |
| <b>C. Apprentissage supervisé des 3 pathologies à partir des 12 clusters de perfusion<br/>précédemment identifiés, associé à l'âge, le genre, la durée d'évolution de la maladie, la<br/>CGI et l'EFG .....</b> | <b>48</b>  |
| <b>IV. Discussion.....</b>  | <b>49</b>  |
| <b>A. Synthèse .....</b>  | <b>49</b>  |
| <b>B. Les limites de l'étude.....</b>   | <b>54</b>  |
| <b>C. Perspectives et évolutions .....</b>  | <b>58</b>  |
| <b>V. Cas cliniques .....</b>   | <b>61</b>  |
| <b>A. Cas clinique n°1 : RV .....</b>   | <b>61</b>  |
| <b>B. Cas Clinique 2 : MC.....</b>  | <b>68</b>  |
| <b>C. Cas clinique n°3 : BW .....</b>   | <b>71</b>  |
| <b>D. Cas clinique n°4 : FB .....</b>   | <b>74</b>  |
| <b>VI. Conclusion .....</b>   | <b>78</b>  |
| <b>VII. BIBLIOGRAPHIE .....</b>   | <b>80</b>  |
| <b>VIII. TABLEAUX ET FIGURES .....</b>  | <b>93</b>  |
| <b>IX. ANNEXE .....</b>   | <b>116</b> |
| <b>X. Serment d'Hippocrate .....</b>  | <b>127</b> |
| <b>XI. Résumé.....</b>  | <b>128</b> |

## **Abréviations**

CIM: Classification internationale des Maladies  
DSM: Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux  
IA: Intelligence artificielle  
AAP: Association américaine de psychiatrie  
OMS: Organisation mondiale de la santé  
EDM: épisode dépressif majeur  
IRM: imagerie par résonance magnétique  
IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle  
TEP: tomographie par émission de positon  
SPECT: tomographie par émission monophotonique  
DLPF: cortex frontal dorso lateral  
FWE: Familywise error rate  
FDR: Fals discovery rate  
AP2G : Antipsychotique de seconde génération  
AAH allocation adulte handicapé

## *I. Introduction*

Nommer précisément et suivant une nosographie consensuelle une pathologie psychiatrique est un élément essentiel de sécurité et de qualité du traitement à proposer à un patient, et au-delà, un élément premier pour sa qualité de vie.

La psychiatrie présente la particularité, à la différence des autres spécialités de la médecine, qu'il n'existe pas de biomarqueurs des troubles, ce qui conduit le psychiatre à user d'autres stratégies pour identifier les maladies.

La revue de littérature à laquelle nous procédons montre l'importance pour le psychiatre de disposer de méthodes et d'outils objectifs pour aider à la discrimination entre plusieurs pathologies.

Les récentes évolutions de la technologie ont mis à la disposition du médecin des techniques d'imagerie médicale qui seront d'abord utilisées dans un but d'éliminer une autre affection, puis d'observer les effets des pathologies et des traitements sur le cerveau.

Il en est ainsi de l'étude du débit sanguin cérébral par SPECT (Single Photon Computed Emission). Dans les pathologies psychiatriques, la neuro imagerie par SPECT montre que le débit de perfusion cérébrale varie, notamment suivant la pathologie du patient.

La neuro imagerie par SPECT est un examen, rapide et peu onéreux qui permet d'obtenir un résultat objectif.

Dans la recherche les méthodes d'analyse évoluent et l'apprentissage supervisé (qui est une méthode issue de l'intelligence artificielle) apporte une garantie supplémentaire de fiabilité à notre étude. Or, dans la littérature on ne retrouve pas d'étude en apprentissage supervisé associant trouble psychiatrique et SPECT.

C'est pourquoi, nous avons choisi d'étudier la valeur diagnostique de la perfusion cérébrale mesurée par SPECT en pathologie psychiatrique.

Notre objectif est de contribuer à fournir au psychiatre un outil simple, sûr et objectif de diagnostic permettant la mise en évidence de biomarqueurs discriminants dans les troubles psychiatriques.

Dans ce travail, nous commençons par réaliser un historique de la classification en psychiatrie et présentons l'origine de la classification.

Ensuite, nous décrivons les troubles psychiatriques à diagnostiquer, ainsi que les apports de la neuro imagerie au diagnostic de ces troubles.

Le machine learning ou apprentissage supervisé est un moyen important de cette étude, et il nous faudra le présenter.

Après avoir tiré les conclusions de l'étude de littérature, nous définirons l'objectif de notre recherche.

Nous en présenterons la méthodologie ainsi que la population et la méthode statistique, puis viendront l'analyse des résultats puis la discussion.

Nous montrerons les limites de notre étude et ouvrirons des perspectives.

Afin de rendre vivants ces résultats nous les éclairerons de la présentation de quelques cas cliniques puis nous concluerons.

## ***A. Historique de la classification en psychiatrie***

(1; 2)

Déjà dans l'antiquité, Hippocrate définissait 3 types de maladies mentales :

- Phrénitis qui était un délire aigu fébrile ;
- Manie qui définissait l'agitation sans fièvre ;
- Et Mélancolie qui était un trouble chronique sans agitation, ni fièvre.

L'hystérie quant à elle était considérée comme une affection plus gynécologique...

Avec le temps ces distinctions vont se perdre et la maladie, qu'elle soit mentale ou non va devenir une punition divine. La maladie mentale, quant à elle, sera considérée comme une possession démoniaque et il faudra attendre la renaissance pour qu'en occident elle quitte un statut surnaturel pour réintégrer le rang des maladies.

Si dès le V<sup>ème</sup> siècle après J-C, on trouve au Moyen-Orient des instituts recevant les « insensés », il faudra attendre le XII<sup>ème</sup> siècle pour qu'apparaissent des instituts charitables à destination de cette population qui jusqu'alors n'était même pas accueillie dans les hôpitaux.

En effet, ce n'est qu'en 1403 que le *Bethlem Royal hospital* de Londres, s'ouvre aux aliénés et il faudra encore attendre 150 ans pour qu'il devienne un hôpital pour les malades mentaux (1547).

En Espagne, c'est également au début du XV<sup>ème</sup> siècle, à Valence (Valencia) d'abord, qu'apparaissent des centres, là aussi pour les insensés : « *Los desamparados* » et encore un siècle plus tard l'hospice saint Jean de Dieu ouvre à Grenade (Granada - 1537).

Après avoir erré dans les rues, les personnes souffrant de troubles mentaux sont enfermées dans des institutions où, dans les soins prodigués, s'entremêlent croyances, charité et pratiques thérapeutiques pas toujours consensuelles.

Ce ne sera qu'au début du XIX<sup>ème</sup> siècle que le statut de l'aliéné évoluera.

C'est Philippe Pinel (1745-1862), qui au sortir de la révolution française bouleverse le regard porté sur les « fous » et met sur le devant de la scène, outre la question du traitement des aliénés, celle du diagnostic et de la classification des troubles mentaux. Dans son « traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie », Pinel remplace une approche indifférenciée de la folie par des descriptions de maladies distinctes : les vésanies et les névroses. Il distingue dans un premier temps les maladies curables, des pathologies non curables. Il identifie 4 expressions symptomatiques de la maladie mentale : la manie, la mélancolie, la démence et l'idiotisme.

En 1865 Wilhelm Griesinger (1817-1868) reprend les idées de Pinel et réduit, dans son traité des maladies mentales, toutes les atteintes à un seul type de pathologie mentale présentant plusieurs stades d'évolution :

- L'hypochondrie : « forme la plus bénigne d'une folie raisonnante mélancolique » ;
- La mélancolie : « état de douleur morale où le malade ne peut plus se réjouir de rien » ;
- La stupeur, qui va évoluer vers l'exaltation et la manie ;
- Et au stade ultime la folie systématisée et la démence.

Benedict-Augustin Morel (1809-1873), dans son « traité des maladies mentales » publié en 1860, parle de démence précoce. Sa description de la maladie sera reprise par Emil Kraepelin (1856-1926), l'un des pionniers de la psychiatrie moderne, et ses contemporains sous le terme de *dementia praecox*. C'est cette *dementia praecox* qui plus tard deviendra la schizophrénie.

C'est également Kraepelin qui va introduire la notion de catégorisation conceptuelle des troubles psychiatriques en reprenant les travaux de Karl Ludwig Kahlbaum (1828 -1899) et de Wilhelm Griesinger, notamment de son *Traité des maladies mentales : pathologie et thérapeutique* (2<sup>ème</sup> édition - 1861) pour rédiger son *Traité de psychiatrie* (1<sup>ère</sup> édition – 1883) où la notion d'évolution devient primordiale : la maladie s'individualise dans son évolution. Emil Kraepelin y préconise une classification athéorique.

Jules Baillarger (1809 – 1890) et Jean-Pierre Falret (1794 – 1870) font évoluer la notion de psychose unique en décrivant « la folie circulaire ou folie à double forme » que nous désignons aujourd'hui trouble bipolaire.

Ernest-Charles Lasègue (1816-1883) le premier, décrit le délire de persécution (étrangeté, hallucinations alimentant ces idées).

C'est à partir de 1805 que le terme de « psychiatrie » apparaît, d'abord en Allemagne. C'est à Johann Christian Reil (1759- 1813) qu'en est généralement attribuée la paternité. Notamment son ouvrage intitulé « Rhapsodies sur l'emploi de la méthode de cure

psychique dans les dérangements de l'esprit » (1808) est un jalon dans l'histoire de la psychiatrie. Le psychiatre va alors peu à peu remplacer l'aliéniste partout dans le monde.

Un siècle plus tard, Henri Ey (1900-1977) fait évoluer la classification des maladies mentales en France, en distinguant « les désorganisations de l'être conscient » qui regroupent les pathologies de la personnalité à savoir les psychoses chroniques et les névroses, des « déstructurations du champ de la conscience » qui rassemblent les crises émotionnelles et les psychoses aiguës.

Parallèlement à l'évolution des connaissances sur les troubles psychiatriques, les efforts de classification (taxinomie) se sont poursuivis.

## ***B. Origine de la classification en psychiatrie***

(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)

Tout d'abord, au plan épistémologique, il est légitime de questionner l'intérêt de la catégorisation et plus particulièrement de la catégorisation des troubles psychiatriques.

Le concept de catégorie est un concept familier. Il s'agit d'un processus mental par lequel différents objets sont perçus comme similaires. C'est un processus cognitif impliqué dans le traitement de l'information, essentiel dans la compréhension des concepts et dans la prise de décision (10).

La classification a plusieurs buts mais il s'agit d'abord d'une démarche scientifique. Dans le cadre de la psychiatrie, la classification avait, à l'origine, pour objectif de réhabiliter le malade, de le faire sortir de son statut de possédé divin, afin en définitive de lui rendre son humanité. Cependant, la classification des troubles psychiatriques présente également un intérêt clinique. Elle contribue à établir une relation entre les troubles décelés chez un individu et l'état actuel des connaissances en matière d'étiologie, de diagnostic, de pronostic et de traitement afin d'organiser au mieux la prise en charge et les soins. La classification permet en outre de faciliter les échanges précis d'informations.

Deux types d'approche s'opposent. L'approche catégorielle, qui est une approche descriptive d'une pathologie statique. Elle permet une réflexion en termes de causalité et une prise de décision plus rapide. L'approche dimensionnelle considère quant à elle, le trouble psychiatrique comme en « mouvement » avec des modèles spectraux. L'approche dimensionnelle est décrite à partir de 1920 par Ernst Kretschmer (1888 – 1964) qui en associant configurations corporelles et troubles psychiatriques propose de nuancer les symptômes en fonction de leur intensité.

D'un point de vue épistémologique, l'approche catégorielle favorise un traitement différencié des troubles mentaux et indique de manière concrète ce dont le patient souffre et non ce que le patient est. D'un point de vue éthique, l'approche catégorielle est plus prudente et plus fidèle aux modèles médicaux sur lesquels elle veut se baser.

En 1893, Jacques Bertillon, (1851 – 1922) établit une *Classification des causes de décès*. Cette classification régulièrement révisée et augmentée pour ne plus répertorier uniquement les causes de décès mais analyser la morbidité des maladies devient en 1948, lors de la 6<sup>ème</sup> révision et après la création de l’OMS : la Classification Internationale des Maladies établie par l’OMS (CIM). Cette 6<sup>ème</sup> révision introduit un chapitre spécifique dédié aux maladies mentales, qui sera divisé en 3 grandes sections :

- Les psychoses ;
- Les troubles psychonévrotiques ;
- Les troubles du caractère et du comportement.

En 1950, l’ « American association of psychiatry » (AAP) publie le premier DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Le DSM est né du besoin scientifique ainsi que des contraintes culturelles. Il paraît après la seconde guerre mondiale et trouve son origine dans les travaux du psychanalyste Mebbinger : War department technical bulletin medical 203 - publié pour former les psychiatres dont le besoin et le nombre ont fortement cru en raison des effets de la seconde guerre mondiale. Le premier DSM est alors constitué de brefs paragraphes descriptifs des pathologies, sans notion de critère.

C’est avec la publication du DSM3 que les critères diagnostiques apparaissent. Le DSM perd sa composante psychanalytique pour prendre une tournure athéorique. Pour Freud, il était « illusoire de construire des critères diagnostiques à partir des symptômes apparents, car ces derniers sont moins importants que la structure du conflit psychologique sous-jacent ». Selon lui, construire une classification valide semble utopique tant que l’on ignore l’origine étiologique des troubles.

Historiquement, le diagnostic de trouble mental est un diagnostic clinique qualitatif. Il est basé sur la présence ou l’absence de critères définis statistiquement. Il existe ainsi différentes classifications des troubles mentaux qui vont regrouper ces différents critères. Un des objectifs du DSM 3 était de se rapprocher de la Classification Internationale des Maladies : la CIM.

Aujourd'hui, les principales classifications utilisées en clinique et dans la recherche sont celles du DSM et de la CIM, respectivement rédigées par l'Association Américaine de Psychiatrie et par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (11,12). Ces 2 systèmes de classification sont d'utilisation internationale. Le diagnostic psychiatrique se base uniquement sur la présence d'un certain nombre de symptômes cliniques. Les examens paracliniques sont réalisés, en psychiatrie, pour éliminer un diagnostic différentiel d'origine organique ; les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces troubles restant largement inconnus. Cependant, depuis plusieurs décennies, l'évolution du DSM comme celle de la CIM, montre une volonté de valider les modèles avec la recherche d'éléments paracliniques objectifs.

Les principales critiques que l'on peut faire aux classifications, sont les suivantes :

- De nombreux cas atypiques n'entrent pas dans les différents systèmes de classification ;
- L'approche culturelle voire l'impact de la culture dans le trouble psychiatrique conduisent à des diagnostics différents suivant l'observateur et le contexte culturel. C'est ce que l'ethnopsychiatrie essaye de faire dans son approche des maladies mentales. En effet, la classification actuelle est un reflet de notre civilisation occidentale et industrielle mais qu'en est-il dans le reste du monde ? Les troubles mentaux sont-ils universels ? Jusqu'à quel point la symptomatologie d'un trouble est-elle similaire d'un pays, d'une culture à l'autre ? Un même tableau symptomatique sera-t-il considéré de la même manière dans deux cultures différentes ? L'expérience du « diagnostic project » de 1972 nous montre bien qu'entre deux populations aux cultures proches l'interprétation de la sémiologie clinique varie de manière importante. Il s'agissait, au cours d'une expérience, de demander à des psychiatres anglais et américains de diagnostiquer des patients. Sur les mêmes dossiers les psychiatres anglais diagnostiquèrent principalement des troubles « maniaco-dépressifs » là où les psychiatres américains désignèrent plutôt des « schizophrénies ». Depuis, les psychiatres européens sont invités à participer à l'élaboration du DSM.

- L'importance de la subjectivité du diagnostic, qui va être influencé par la relation du médecin à son patient c'est à dire par la dimension subjective de la rencontre soignant/soigné. Cette part de subjectivité dans la relation du médecin vis à vis du malade va influencer l'analyse de la situation et de la présentation clinique. Cette dimension subjective de la relation intervient non seulement entre le médecin et son patient mais également avec son entourage. Cela n'est pas sans effet sur l'objectivité de l'analyse de la situation. Et l'on connaît bien l'importance de l'alliance familiale, de l'étayage familial dans la prise en charge des pathologies psychiatriques, mais aussi dans la naissance des troubles psychiatriques : « c'est une mère de schizophrène ! » phrase entendue récemment au décours d'un entretien avec une famille à propos de la mère d'un patient. Cette dimension ne peut pas être évaluée par les systèmes de classifications actuelles.
- Etablir des classifications a un rôle en santé publique au niveau épidémiologique et économique. La CIM a une visée épidémiologique, et se veut très descriptive. La santé publique joue un rôle important dans l'essor des classifications et dans la volonté de classification des pathologies psychiatriques. En effet, il faut justifier de l'efficacité d'une prise en charge, d'un traitement aux différents organismes de financement des soins. Et comme les états ont la volonté de contrôler les dépenses de santé, une crainte est que les classifications des maladies deviennent des instruments de régulation des dépenses publiques en santé. Aux Etats-Unis, on connaît l'importance du rôle des assurances dans la rédaction du DSM.

Nonobstant ces réserves, la classification des maladies est un outil essentiel pour les médecins. Il demeure à connaître l'utilité des classifications pour les patients.

En France depuis la loi du 4 Mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, il est apparu une obligation médico légale concernant l'information du patient sur la pathologie dont il est atteint afin, notamment, de favoriser sa participation active aux soins.

Donner un nom - issu d'une classification reconnue - à la pathologie, diagnostiquer la maladie permet d'en limiter les conséquences socio-professionnelles (pour Marie Aude

Piot)(9). Cela permet au patient de réactiver sa pensée, de prendre du recul en nommant ses troubles et de « sortir du chaos de l'innominé ». L'entourage va aussi prendre conscience de la maladie dans le fonctionnement du patient.

Poser un diagnostic permet aussi de corriger la rupture temporelle provoquée par la maladie mentale dans la biographie du patient. Le diagnostic, partagé, favorise également l'alliance thérapeutique avec le médecin. (8)

Le diagnostic permet enfin au patient de s'identifier à un nouveau groupe social, celui des personnes souffrant des mêmes troubles que lui. Toutefois, en contrepartie, le diagnostic peut être stigmatisant, et par cette stigmatisation influencer sur la relation entre le médecin et le malade.

La phase de diagnostic est cependant primordiale pour le patient. Il s'agit souvent de la phase initiale, dans laquelle le risque d'erreur ou le doute doivent être réduits au minimum, au prix de grever fortement l'évolution de la pathologie et la relation du patient avec le corps médical.

Les différentes classifications restent critiquées tant par les associations de patients que par les professionnels de santé eux-mêmes, en l'absence de validité scientifique des critères de classification. La reproductibilité demeure moyenne, et la fiabilité inter-observateur médiocre pour les pathologies non sévères ainsi qu'en pratique clinique. C'est-à-dire que deux médecins peuvent ne pas retrouver le même diagnostic chez le même patient(4).

Nous venons d'aborder l'évolution de la psychiatrie et de la reconnaissance des troubles à travers le temps. Il convient maintenant de procéder à une revue de ces troubles psychiatriques.

### ***C. Les troubles psychiatriques***

Selon l'OMS, 25% de la population mondiale, c'est à dire un individu sur 5 sera confronté à un moment de sa vie à une maladie psychiatrique(13). Elles sont au 3<sup>ème</sup> rang des maladies les plus fréquentes. En France, la prévalence des pathologies mentales est de 14%. Les troubles psychiatriques sont généralement des pathologies évoluant de façon chronique et dont la guérison demeure encore rare(14). Ils impactent fortement la qualité de vie du patient et de son entourage du fait de la maladie mais également du fait de la stigmatisation des patients ayant un trouble psychiatrique. Toujours selon l'OMS, la dépression, les troubles bipolaires et la psychose chroniques sont classés dans les 10 maladies les plus préoccupantes du 21<sup>ème</sup> siècle. Ce sont des pathologies où la mortalité est plus élevée, l'espérance de vie des sujets est diminuée, en partie en raison des trop nombreuses comorbidités psychiatriques et organiques qui vont y être associées.

La santé mentale est un enjeu de santé publique majeur. Le médecin a pour les patients présentant un trouble psychiatrique, un rôle de prévention secondaire en identifiant et détectant rapidement la pathologie pour débiter un traitement. Le soignant a également un rôle dans la prévention tertiaire, il doit diminuer les récives en optimisant les prises en charge. Afin de répondre à ses missions le professionnel de santé doit bénéficier outils diagnostics rapides et performants.

Il ressort de ces constats l'importance d'un diagnostic rapide et fiable (3). L'origine des troubles psychiatriques est poly-factorielle : ils ont tous une composante biologique et génétique et peuvent avoir une part environnementale et obstétricale comme cela a pu être montré dans la schizophrénie et le TDA/H (15)(16).

Nous allons maintenant procéder à l'inventaire des 3 principaux troubles psychiatriques : la dépression, le trouble affectif bipolaire et la schizophrénie.

#### ***1. La dépression***

Pour rappel, la dépression est une pathologie touchant 5% de la population française. Il s'agit d'une modification pathologique de l'humeur, dans le sens de la tristesse, de la souffrance morale et du ralentissement psychomoteur. L'état dépressif majeur est à l'origine

de coûts conséquents pour la société et d'un haut niveau de handicap. C'est la première cause d'années de vie en bonne santé perdues dans le monde selon l'OMS. Une comorbidité anxieuse ou addictive y est fréquemment associée. La dépression entraîne par ailleurs un risque suicidaire majeur. Plusieurs diagnostics différentiels doivent être éliminés : des pathologies neurologiques comme la maladie de Parkinson, les démences ou encore les lésions cérébrales, mais également des troubles mentaux, comme un trouble bipolaire ou une psychose chronique.

L'origine de la dépression n'est pas encore bien identifiée. Il s'agit toutefois d'un mécanisme multifactoriel et plusieurs hypothèses psychopathologiques sont avancées. L'une d'elle envisage une dysfonction des régions régulant l'humeur et les émotions. Elle est mise en évidence à l'imagerie par une atteinte, principalement, des zones de régulation des émotions (zones que nous étudierons par la suite.) Une autre hypothèse renvoie à un dysfonctionnement d'un neurotransmetteur : la sérotonine (5-HT).

La dépression correspond à une rupture clinique avec l'état antérieur avec la présence d'au moins 5 symptômes dans la liste ci-dessous dont l'humeur triste ou aboulie ou anhédonie, présents tous les jours (ou presque) pendant au moins 2 semaines :

- modification significative du poids ou de l'appétit ;
- trouble du sommeil avec insomnie ou hypersomnie ;
- agitation ou ralentissement psychomoteur ;
- fatigue ou perte d'énergie ;
- sentiment de dévalorisation ou de culpabilité ;
- trouble de la concentration, ou indécision ;
- présence d'idées noires ou suicidaires.

Le tableau clinique doit s'accompagner également d'une souffrance clinique ou d'une altération du fonctionnement.

la dépression plus précisément décrite comme Episode Dépressif Majeur (EDM) présente plusieurs variantes cliniques :

L'EDM avec caractéristiques mélancoliques c'est à dire avec une souffrance morale majeure, un ralentissement moteur important pouvant aller jusqu'au mutisme. Dans cette variante, le patient présente une culpabilité excessive et un sentiment d'incurabilité.

Il est également décrit dans la littérature, l'EDM avec éléments psychotiques, c'est à dire associé à des idées délirantes ou des hallucinations.

Enfin, on retrouve également des épisodes dits mixtes avec des éléments maniaques ou hypomanes.

## ***2. Le trouble affectif bipolaire***

Le trouble bipolaire est une maladie touchant 1 à 4% de la population générale.

La maladie se caractérise par des changements pathologiques de l'humeur et de l'énergie qui peuvent être augmentées (manie) ou diminuées (dépression). Entre ces états, il existe des périodes où l'humeur est dite euthymique avec ou sans symptômes inter-critiques. Que ce soit avec le DSM ou la CIM, la définition de l'épisode dépressif correspond aux critères de la dépression.

Dans le DSM, le trouble bipolaire est défini par la présence d'un épisode maniaque au cours de la vie. Cet épisode maniaque peut précéder ou succéder à un épisode hypomane ou dépressif.

L'épisode maniaque doit répondre aux caractéristiques suivantes :

- Période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire.)
- Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est

seulement irritable) sont présent avec une intensité significative et représentant un changement notable par rapport au comportement habituel :

- Augmentation de l'estime de soi ou idée de grandeur ;
  - Réduction du besoin de sommeil ;
  - Plus grande communicabilité que d'habitude ou besoin constant de parler ;
  - Fuite des idées ou sensation subjective que les pensées défilent ;
  - Distractibilité observée ou rapportée ;
  - Augmentation de l'activité orientée ou non vers un but (agitation psychomotrice) ;
  - Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables.
- La perturbation de l'humeur est suffisamment grave pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou des activités sociales ou pour nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.
  - L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou une autre affection médicale.

Les troubles bipolaires auraient une transmission héréditaire, avec un risque multiplié par 10 pour les descendants au premier degré de développer la maladie.

### ***3. La schizophrénie***

La schizophrénie est une maladie chronique moins fréquente ayant une prévalence de 1% et qui débute souvent à la fin de l'adolescence (15 - 25ans). La mortalité dans cette population est 2 à 3 fois plus élevée que pour l'ensemble de la population générale.

Elle est classée par l'OMS parmi les dix maladies qui entraînent le plus d'invalidité. Elle se caractérise par 3 grands types de syndromes : le syndrome positif avec des idées délirantes et des hallucinations, le syndrome négatif et le syndrome de désorganisation. Les diagnostics différentiels sont, comme pour la dépression mais également aussi également pour le trouble bipolaire, des causes neurologiques du type de l'épilepsie ou des encéphalites.

L'évolution est variable d'un sujet à l'autre, mais elle est généralement chronique, avec des épisodes psychotiques plus ou moins longs et plus ou moins symptomatiques.

Le diagnostic est clinique. Il associe la présence de symptômes caractéristiques (délires et hallucinations, discours et ou comportement désorganisé, symptômes négatifs), associé à la présence d'un dysfonctionnement social ou des activités. Ces symptômes doivent évoluer depuis aux moins 6 mois et avoir une répercussion socioprofessionnelle. Il faut également éliminer certains diagnostics différentiels par des examens cliniques et para cliniques. Des biomarqueurs diagnostiques ont pu être identifiés (élargissement des ventricules, études des potentiels évoqués et de l'onde P300, concentration sérique de dopamine ...) mais ils ne sont ni sensibles ni spécifiques de la maladie (18).

Les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie restent méconnus, mais plusieurs hypothèses sont étudiées : une composante génétique serait à prendre en compte. Les études d'imagerie cérébrale trouvent de manière générale une diminution de la substance grise, un élargissement des ventricules et des altérations focales de la substance blanche. L'efficacité des antipsychotiques a fait émerger l'hypothèse d'une dysfonction de la dopamine dans la schizophrénie. Il y aurait une hyper activation de la transmission dopaminergique au niveau mesolimbique qui serait responsable des symptômes positifs. A l'inverse, les symptômes négatifs seraient à l'origine d'une hypoactivation de cette transmission en mésocortical.

La frontière entre ces différents troubles psychiatriques reste parfois difficile à établir. Une étude récente publiée dans le Lancet montre que 31% des patients diagnostiqués comme souffrant d'un épisode dépressif majeur simple seraient des patients souffrant de troubles affectifs bipolaires (19).

Après ce résumé succinct de ces trois troubles psychiatriques et de leurs critères diagnostiques, intéressons-nous au modèle physiopathologique des troubles psychiatriques.

#### ***4. Modèle physiopathologique des troubles psychiatriques***

L'étiologie des pathologies psychiatriques répond à un schéma complexe multifactoriel. Plusieurs approches ont tenté d'expliquer les troubles, aucune n'y parvient de manière consensuelle. Nous les citons par souci d'exhaustivité :

- Approche phénoménologique.
- Approche neurobiologique qui apparaît après la découverte des premiers médicaments pouvant traiter les maladies mentales. Par exemple l'hypothèse sérotoninergique après la découverte des tricycliques(20), ou encore l'origine dopaminergique des troubles de l'humeur et de la schizophrénie avec la découverte de l'action des antipsychotiques (21) et des cibles d'action de la clozapine(22).
- Approche psychanalytique.
- Approche cognitivo comportementale qui se base sur les lois de l'apprentissage et le principe des schémas cognitifs, qui sont inscrits dans l'organisme par l'expérience et stockés dans la mémoire à long terme et qui va participer au traitement de l'information de manière inconsciente. Cette approche permet d'expliquer les interprétations négatives dans la dépression. (23)
- Approche systémique, qui décentre la pathologie du malade à un groupe. C'est le système famille qui est pathologique et la réponse au dysfonctionnement est le trouble psychiatrique. Certains auteurs ont essayé d'expliquer la schizophrénie par la théorie de la double contrainte ou du double lien. De façon succincte, lorsque une personne reçoit une information contradictoire (c'est à dire qu'il y a une opposition entre la communication verbale (communication digitale) et la communication non verbale (analogique), la seule réponse du patient est de se scinder et de devenir schizophrène (24)

Toutefois ces différentes approches ne permettent pas d'expliquer entièrement l'apparition du trouble psychiatrique. En effet les causes du comportement anormal sont complexes. Il existe des interactions entre tous les facteurs pertinents à la survenue des troubles mentaux dont une probable participation génétique, le rôle du système nerveux central, les processus cognitifs et comportementaux et des influences environnementales et émotionnelles.

A l'heure actuelle, l'approche intégrative est celle qui permet le mieux de comprendre et d'expliquer les différents troubles psychiatriques.

Eric Kandel (prix Nobel de physiologie ou médecine 2000 conjointement avec Arvid Carlsson, Paul Greengard ) a été l'un des premiers à soutenir l'interaction de l'environnement et des gènes (25). Il postule que tous les processus mentaux y compris les processus psychologiques les plus complexes dérivent d'opérations dans le cerveau.

Il postule également que les comportements sont soutenus par les gènes. Leur altération n'explique pas à elle seule l'apparition des troubles psychiatriques. Des facteurs sociaux et développementaux y contribuent également. De plus, les comportements et l'environnement en exerçant un feed back sur le cerveau modifient en conséquence l'expression des gènes (épigénétique) (26–28).

Il existe le modèle de diathèse – stress où le sujet va hériter de vulnérabilités génétiques qui vont le rendre sensible à un trouble quand il sera soumis à certains stress. Il existe un autre modèle d'interaction entre l'environnement et le gène où l'on suppose que la vulnérabilité génétique d'un sujet à une certaine forme de stress peut augmenter sa susceptibilité à rencontrer un facteur stressant qui déclenchera sa vulnérabilité génétique et donc en retour son trouble (29).

Après les gènes, l'un des principaux acteurs de la survenue d'un trouble psychiatrique est le système nerveux central avec les neurotransmetteurs, et plus particulièrement la sérotonine, l'acide gamma aminobutyrique (GABA), le glutamate, la noradrénaline et la dopamine, qui vont interagir avec l'activité endocrine pour moduler et réguler émotions et comportements, participant ainsi à la survenue des comportements anormaux quand la chimie est anormale.

Par exemple, de récentes études montrent le rôle de la carence en vitamine D dans la survenue de la schizophrénie(30).

Enfin, l'environnement agit sur les gènes, par le biais des comportements qui affectent les apprentissages et les adaptations et qui modifient ainsi le fonctionnement et la structure cérébrale jusqu'à l'expression de certains gènes.

L'apparition d'un trouble psychiatrique est donc un mécanisme complexe multifactoriel, qui a plusieurs origines qui vont s'intriquer les unes dans les autres pour arriver au point final de la survenue du trouble. Nous pouvons citer comme exemple de ce modèle, le modèle intégratif des troubles de l'humeur. Une vulnérabilité biologique pré existante chez un individu, agit sur une vulnérabilité psychologique pré existant et la renforce, lors d'événements stressant (bons ou mauvais.). L'événement stressant sous tendu par ses vulnérabilités biologiques et psychologiques va avoir des conséquences biologiques, thymiques et sociales. Ces trois facteurs participent alors à la survenue d'un trouble de l'humeur(figure 1)(31).

L'approche intégrative montre clairement qu'il n'existe pas une cause unique à chaque trouble psychiatrique. Il faut donc rechercher des marqueurs spécifiques des modifications liées à la maladie psychiatrique, on parle alors de biomarqueurs. Un biomarqueur est une « caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique » (National Institute of Health).

Sur le plan biologique, il n'y a pas de marqueur biologique spécifique d'une pathologie identifiée à ce jour même si la littérature est prolixe sur ce sujet. La recherche actuelle porte principalement sur le rôle de l'inflammation dans la survenue des troubles bipolaires avec le dosage du BDNF(32). Dans la même optique, IL15 et CXCL12 seraient des biomarqueurs de non rémission des troubles lors d'un premier épisode psychotique (33).

Il est légitime également de rechercher des biomarqueurs génétiques, puisque comme nous l'avons vu précédemment les maladies psychiatriques, principalement la schizophrénie et le trouble bipolaire ont une transmission héréditaire. Cependant cette transmission est polygénétique et non monogénétique. Des études ont tenté de chercher les mutations génétiques retrouvées le plus fréquemment dans les pathologies psychiatriques. Badner et al dans une méta analyse ont cherché les chromosomes où se logent les anomalies pouvant

entraîner des troubles. Leur étude identifie pour le trouble bipolaire une fragilité au niveau des chromosomes 13 et 22q , et pour la schizophrénie au niveau du chromosome 8q (34). Une autre méta analyse avait trouvé un lien avec une anomalie située sur le chromosome 2p12-q22.1, (28, 29). Cependant, dans la littérature tous les résultats ne sont pas concordants avec ces méta analyses.

En fait, ce ne sont ni la fragilité chromosomique ni la mutation qui vont créer la maladie psychiatrique, ce sont les protéines codées par les chromosomes qui participent aux différents mécanismes physiopathologiques que l'on retrouve dans les différentes pathologies psychiatriques.

Certains auteurs ont formé l'hypothèse que les mouvements oculaires seraient des biomarqueurs des troubles psychiatriques. Ils ont donc analysé les mouvements oculaires comme reflet du fonctionnement cérébral (37).

Nous avons montré l'importance d'éliminer un diagnostic différentiel pour pouvoir poser un diagnostic psychiatrique. A cet effet, plusieurs examens sont à la disposition du médecin : les examens biologiques mais également l'imagerie médicale. Nous avons également fait l'inventaire des principaux biomarqueurs biologiques à notre disposition. Nous nous proposons maintenant d'identifier les principaux biomarqueurs issus de l'imagerie dont va pouvoir disposer le psychiatre.

## D. Neuroimagerie et psychiatrie

### **1. Rappel anatomique**

Dans le cadre de ce travail de thèse, Nous rappelons de manière succincte les différentes structures anatomiques que nous allons rencontrer.

Dans le cerveau on distingue la substance grise cérébrale de la substance blanche.

La substance grise va constituer le cortex cérébral en périphérie du cerveau et les noyaux gris centraux en son centre.

Le cortex cérébral, dans le cerveau humain, s'organise en différents lobes, gyri et sillons. Le cerveau est divisé en 2 hémisphères qui ont une architecture symétrique. Chaque hémisphère est divisé en 5 lobes, eux même divisés en plusieurs gyri. Ces divisions sont anatomiques mais également fonctionnelles.

- Le lobe frontal comprend :
  - une partie antérieure non motrice et qui correspond au **cortex pré frontal**, lui-même subdivisé en 4 parties : (image 1)
    - le **cortex pré frontal dorsolateral** (PFDL), qui intervient dans les processus cognitifs comme la programmation et le raisonnement. Les lésions dans cette zone vont entraîner des altérations de la personnalité, principalement au niveau de la gestion et du contrôle des émotions, et peuvent également perturber les fonctions cognitives et exécutives.
    - Le **cortex pré frontal inférieur** ou **orbito frontal** (PFOF), qui intervient dans les émotions et plus particulièrement dans la distinction des émotions plaisantes versus déplaisantes, ainsi que dans le processus de prise de décision probabiliste.
    - Le **cortex pré frontal ventro médial**, ou **subgenua** qui intègre également le cingulum antérieur. Cette partie du cortex pré frontal

régule les comportements sociaux et intègre les informations concernant son propre corps, la gestion des conflits ou de l'erreur.

- Enfin il y a le **cortex pré frontal ventro latéral**, dont la fonction est encore mal définie.
  - Le cortex frontal moteur qui comprend le cortex primaire moteur, qui correspond au **gyrus précentral** en avant de la scissure centrale. En avant de cette zone se trouve le **cortex pre moteur** qui se poursuit sur la face médiale par **l'aire motrice supplémentaire**, qui va intervenir dans la programmation et la supervision des mouvements.
  - Dans la zone inférieure du gyrus frontal se situe le gyrus frontal inférieur composé de la **pars triangularis** et de la **pars opercularis** qui correspondent à **l'aire de Broca**.
- En arrière de la scissure centrale se trouve le lobe pariétal avec le gyrus post central qui correspond aux aires de réception somato-sensitives et les aires de perception somato-psychiques.
- Le lobe temporal est situé en dessous de la scissure latérale qui le sépare du lobe frontal. Il y a dans ce lobe le cortex auditif primaire (gyrus d'Heschel). Et c'est dans les profondeurs du lobe temporal que se nichent les structures limbiques.
- Dans les profondeurs de la scissure latérale se trouve l'insula qui joue un rôle dans les émotions et le langage. Elle permet la formation d'un état émotionnel conscient à partir des informations internes (interoreceptives). Elle interviendrait également dans les processus d'empathie, dans la conscience de soi et dans la mesure du temps.
- En arrière il y a le lobe occipital. Sur sa face médiale nous retrouvons le cunéus ou gyrus triangulaire et le gyrus lingual, séparés par la fissure calcarine (Image 3).

Les noyaux gris centraux sont des structures faites de substance grise et enfouie sous l'écorce corticale du cerveau. On les appelle également ganglions de la base. Ils ont une fonction de filtre qui permet de moduler les informations corticales par l'intermédiaire de boucles cortico sous corticales. Les noyaux gris ont rôle majeur dans les processus attentionnels, la motivation, la mémoire, ainsi que la planification du mouvement.

Dans les noyaux gris on distingue : (Image 2)

- Le Noyau lenticulaire lui-même composé de 2 structures : le putamen et le pallidum.
- Le noyau caudé, au-dessus du thalamus, accolé au corps du ventricule latéral. C'est le noyau caudé et une partie du noyau lenticulaire qui vont constituer le striatum.
- Dans les ganglions de la base se trouve également la substance réticulée ou substance noire, le noyau sous thalamique.
- Le thalamus. C'est le plus volumineux des noyaux gris centraux. Il s'agit d'une structure paire, appartenant au diencephale. Il n'appartient donc pas proprement aux ganglions de la base Les thalami vont avoir un rôle de relais de l'information neuronale, ainsi qu'un rôle de modulation.

Il est décrit une autre structure fonctionnelle importante : le système limbique. Il intervient dans les conduites émotionnelles et comportementales. Le système limbique est composé de structures corticales :

**Le Gyrus cingulaire**, subdivisé en 2 parties : la partie antérieure qui appartient au cortex pré frontal et une partie postérieure.

**Le Gyrus angulaire**, qui est une formation corticale appartenant au cortex pariétal. Il se trouve à l'intersection du gyrus pariétal inférieur et du premier sillon temporal. Cette structure intervient avec l'hippocampe dans l'intégration des perceptions.

**L'amygdale** qui joue un rôle dans la régulation du stress, par la détection des événements menaçants.

**L'hippocampe** qui a un rôle prépondérant dans la mémoire lors de la fixation et de la restitution des informations.

A l'arrière, et sous le cerveau se trouve le cervelet véritable tour de contrôle du cerveau. Il intervient dans la coordination des mouvements volontaires et involontaires, dans le tonus et dans l'équilibre.

## ***2. Les différentes techniques de neuro imagerie***

La littérature abonde d'études concernant l'imagerie cérébrale chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques, mais ces résultats sont souvent hétérogènes, voire contradictoires, en raison notamment de différences dans les populations étudiées et de variation des protocoles d'une étude à l'autre.

### ***a. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)***

Il s'agit d'une technique d'imagerie structurale dont le but est d'identifier les lésions cérébrales macroscopiques. Elle est réalisée en théorie chez tous les patients où l'on suspecte un trouble psychiatrique pour éliminer une origine différentielle. On retrouve des anomalies cérébrales dans 3 à 20 % des cas (lésions ischémiques, atrophies cérébrales et lésions de la substance blanche). Toutefois le lien entre lésion cérébrale, localisation et expression clinique psychiatrique reste encore très mal compris (38).

Dans la dépression, plusieurs anomalies ont été décrites : des lésions hyperdenses de la substance blanche et des lobes frontaux et pariétaux, ainsi que des noyaux gris. On trouve également une atteinte cérébelleuse avec une diminution du volume du vermis et plus généralement de son volume global (39). Les volumes de l'hippocampe, du cortex frontal, ainsi que des structures du circuit pré frontal limbique sont diminués (30, 32).

Dans la schizophrénie, l'IRM montre fréquemment un élargissement des ventricules latéraux, ainsi qu'une diminution du volume sous cortical, prédominant au niveau du cingulum antérieur et des ganglions de la base (38,39,40,37).

Dans les troubles bipolaires, la littérature décrit, le plus souvent, une diminution du volume cérébral global, avec une atteinte principalement en frontal (cingulum antérieur et pars triangularis) ainsi qu'une diminution du volume de l'insula, de l'hippocampe et de l'amygdale (41,35,42).

### ***b. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) :***

Utilisée depuis le début des années 1990, l'IRMf est une technique d'imagerie fonctionnelle qui dérive de l'IRM. Elle met en évidence une activation cérébrale via les modifications de concentration en oxygène du sang. L'activation neuronale va entraîner une majoration du débit sanguin cérébral et par conséquent une augmentation du volume sanguin, donc de la concentration en oxygène. En parallèle il se produit une diminution de la concentration en de-oxyhémoglobine (hémoglobine sans oxygène). C'est une molécule paramagnétique qui modifie le champ magnétique local et crée le signal BOLD (blood oxygenation level depend).

Les études par IRMf retrouvent dans la schizophrénie une hypoactivité frontale, principalement du cingulum antérieur et du striatum et une atteinte cérébelleuse. Cette hypoactivité est retrouvée au repos et elle est plus marquée chez les patients où les symptômes négatifs sont prédominants (41)(39)(46)(42).

Dans les troubles bipolaires l'IRMf met en évidence une hypo activité frontale et une hyperactivité du gyrus temporal (47).

Dans la dépression, c'est une diminution de l'activité en frontal, ainsi que dans le système limbique concomitamment avec une majoration de l'activité cérébrale dans le vermis qui sont mises en évidence par cet examen (48)(39).

### ***c. Tomographie par émission de positons (TEP)***

Il s'agit d'une technique d'imagerie fonctionnelle nucléaire, où l'on va injecter un traceur spécifique d'une fonction métabolique. Ce traceur sera marqué par un radio-élément de demi-vie courte. Les radio-éléments sont émetteurs de positons. Le positon quand il est émis va s'annihiler en un électron et créer deux rayonnements gamma qui seront détectés par cameras. La TEP permet d'observer l'activité métabolique d'un organe en trois dimensions. Lorsqu'on applique cette technique au cerveau, on observe l'activité neuronale en mesurant sa consommation de glucose. Nous utilisons alors le 18 FDG comme radio traceur. Il est également possible avec cet examen de mesurer le débit sanguin cérébral en

utilisant l'Oxygène 15 comme radio traceur. En psychiatrie, l'utilisation du Carbone 11 permet d'étudier l'activité synaptique liée aux récepteurs D2 (dopamine).

La littérature retrouve des modifications du métabolisme du glucose au niveau du cortex frontal inférieur chez les patients bipolaires (44)(49). Chez les patients souffrant de dépression, l'atteinte serait étendue aux noyaux caudés. Il y aurait également un hypo-métabolisme en préfrontal conjugué à un hyper - métabolisme dans le système limbique (48).

Dans la schizophrénie la TEP montre une atteinte des lobes frontaux et temporaux, et également des ganglions de la base (47,46).

#### ***d. La Tomographie par émission monophotonique (SPECT) cérébrale***

L'étude du débit sanguin cérébral par SPECT (Single Photon Computed Emission) est un examen de médecine nucléaire qui permet une analyse cérébrale fonctionnelle au repos en 3 dimensions, basée sur l'utilisation de radiotraceurs émetteurs de rayons  $\gamma$  (gamma). Cette technique existe depuis les années 60 mais n'a connu un véritable essor qu'à partir des années 80 après la découverte des traceurs lipophiles de débit sanguin cérébral, HMPAO (Hexa-méthyl-propyl-amineoxime) marqué au  $^{99m}\text{Tc}$ .

La scintigraphie cérébrale (SPECT) permet ainsi d'observer le débit sanguin cérébral après injection d'un radiotraceur. (7,8)

### ***3. Le débit sanguin cérébral par SPECT appliqué aux troubles psychiatriques***

La neuro imagerie sert essentiellement au diagnostic différentiel en pratique clinique. L'imagerie par SPECT permet en particulier de différencier des pathologies psychiatriques, des pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, ou la maladie de Parkinson avec l'examen DaTSCAN.

L'imagerie cérébrale moléculaire en psychiatrie est également utilisée dans le cadre de la recherche. Elle permet de faire des liens entre les pathologies psychiatriques et leurs substrats neuro fonctionnels. La littérature sur ce sujet est abondante et les résultats peu concordants comme cela a été indiqué précédemment.

Chez les patients souffrant de dépression, une hypoperfusion cérébrale semble dominer(53). L'examen montre généralement une atteinte frontale et plus particulièrement une atteinte préfrontale. Il met également en évidence une hypoperfusion du gyrus occipito-temporal(54). Au niveau limbique, il identifie une atteinte de l'hippocampe et du gyrus angulaire. Enfin l'examen fait apparaître une atteinte de l'insula ainsi qu'une hypoperfusion des noyaux caudés(55,56). Certaines études montrent une hypoperfusion prédominante à gauche, d'autres une hypoperfusion cérébelleuse gauche(39).

Chez les patients schizophrènes, on peut retrouver également un défaut de perfusion frontale avec une diminution du débit sanguin régional du cortex préfrontal et plus particulièrement du cingulum antérieur, ainsi que du cortex préfrontal dorso latéral (49). Par contre une majoration du débit sanguin cérébral est observée au niveau du cortex orbito-frontal (53). Toujours au niveau frontal nous pouvons retrouver une hypoperfusion de l'aire motrice supplémentaire (38). Au niveau temporal chez les patients souffrant d'une schizophrénie, les modifications de débit sanguin sont dépendantes de la symptomatologie. En effet, chez les patients avec des symptômes hallucinatoires on peut observer une majoration du débit sanguin cérébral au niveau du cortex auditif primaire (53). Au niveau pariétal c'est une atteinte du gyrus angulaire avec une hypoperfusion qui est mise en évidence. Nous retrouvons également une atteinte pariéto-occipitale avec une modification des débits sanguins, une majoration de la perfusion au niveau du pré cunéus et du cunéus(53)(57). Au niveau sous cortical, il peut y avoir chez les patients souffrants d'une schizophrénie une majoration du débit sanguin cérébral au niveau des noyaux gris centraux et plus particulièrement du striatum, ainsi qu'une hyper perfusion cérébrale hippocampique. (40)

Enfin, chez les patients souffrant d'un trouble de l'humeur bipolaire, avec l'exploration en SPECT on observe fréquemment une modification des débits sanguins cérébraux, avec une hypo perfusion pariétale gauche en phase de manie comme en phase dépressive. Lors

des épisodes de manie l'examen met également en évidence une atteinte limbique et sous limbique, avec une hypoperfusion antérieure gauche (frontale et du cingulum antérieur). Alors que lors des épisodes dépressif nous aurons plutôt associée à l'hypoperfusion pariétale gauche une hypoperfusion temporale antérieure bilatérale (49)(58).

## ***E. Introduction au machine learning ou apprentissage supervisé.***

L'apprentissage supervisé ou machine learning relève de l'intelligence artificielle.

L'intelligence artificielle est de plus en plus présente dans nos vies, dans les téléphones, dans les voitures, dans les maisons, mais également dans notre santé. On recense deux types principaux d'utilisation de l'IA en médecine.

L'apprentissage non supervisé, où le but n'est pas de prédire une évolution mais de déterminer des groupes d'occurrence naturelle pour des pathologies ayant des présentations hétérogènes. L'apprentissage non supervisé permet d'identifier des modèles à partir de données.

Un article de Zhao et al, de 2018 (91 - 92) utilise l'apprentissage non supervisé associé aux données IRMf au repos pour établir la correspondance en données neuro biologiques, phénotype sous-jacent et diagnostic clinique. Dans cet article sont étudiés les TDHA, les troubles du spectre autistique, la maladie d'Alzheimer ou encore l'état de stress post traumatique.

La méthode de l'apprentissage non supervisé a également été utilisée pour identifier des correspondances entre le débit sanguin cérébral et la sévérité du trouble psychiatrique (57).

Le machine learning ou apprentissage supervisé est une forme d'IA utilisée en médecine pour prédire une évolution, estimer un risque, faire des classifications. On l'utilise par exemple en cardiologie pour estimer le risque d'accident vasculaire à 10 ans via « Framingham risk score ».

On va réaliser une régression logistique GLM sur les caractéristiques que l'on veut analyser, après avoir donné un coefficient de régression (poids) sur les différents critères. Toutefois, il demeure une notion d'apprentissage par erreur.

En psychiatrie, plusieurs études concernant le diagnostic ont été réalisées.

Nunes a comparé les IRM de 853 patients souffrant d'un trouble bipolaire à près de 2000 témoins. L'exactitude des résultats varie entre 45,23 et 81,70% (61).

Une autre étude toujours chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire analyse l'identification des phénotypes cliniques dans les troubles bipolaires par Machine Learning à partir des données neurocognitives et des imageries cérébrales par IRM fonctionnelle. L'étude va conclure à la définition de 2 phénotypes de troubles bipolaires indépendants des critères DSM mais en fonction des IRM et des données neurocognitives (62).

Le machine learning est également utilisé dans les classifications des troubles psychiatriques. On retrouve plusieurs études en IRM et IRMf comme vu précédemment.

L'étude de Bansal R et al de 2012(63), compare à partir des données d'IRMf les patients TDAH avec les patients bipolaires et les schizophrènes. Cette étude compare également les syndromes de la Tourette aux autres pathologies psychiatriques et fait la différence dans la population enfant et adulte pour le TDAH et le syndrome de la Tourette. Il s'agit d'une étude naturaliste. Le taux de classification exacte est de 90%. Les zones les plus discriminantes dans cette étude sont le cortex pré frontal dorso latéral ainsi que le cortex occipital.

Dans la littérature nous ne retrouvons pas d'étude en apprentissage supervisé associant trouble psychiatrique et SPECT.

## *F. Conclusion de la revue de la littérature et objectif de notre recherche.*

Nous avons pu constater que la littérature concernant la neuroimagerie est dense avec des résultats parfois contradictoires.

Il en ressort néanmoins une atteinte fonctionnelle du cortex préfrontal et plus particulièrement du cingulum antérieur dans la schizophrénie, toute imagerie confondue. En SPECT, seul, nous retrouvons plus particulièrement une hypoperfusion du cingulum antérieur et une hyper perfusion orbito-frontale.

Dans les troubles affectifs, on retrouve généralement une atteinte des régions limbiques comme l'hippocampe et l'amygdale mais également une atteinte pré frontale touchant notamment le cingulum antérieur.

Dans l'ensemble, les anomalies cérébrales sont multiples mais les atteintes semblent localisées dans les mêmes régions. Il ne ressort pas une zone spécifique à une pathologie psychiatrique, la zone de la schizophrénie ou de la dépression dans le cerveau n'existent pas et nous observons une atteinte cérébrale diffuse. En revanche, des patterns ou des clusters d'association d'anomalies cérébrales pourraient être la signature d'un trouble psychiatrique.

L'imagerie cérébrale fonctionnelle aiderait donc au diagnostic des troubles psychiatriques. Elle est déjà utilisée en psychiatrie, en comparant la perfusion cérébrale des patients avant et après traitement afin de mieux comprendre le mécanisme d'action de différents traitements utilisés, ou de détecter les facteurs prédictifs de bonne ou mauvaise réponse à un traitement.

La littérature retrouve plusieurs études qui comparent les anomalies observées en neuroimagerie afin de déterminer des patterns de classification. Il existerait donc des biomarqueurs des troubles psychiatriques dans les patterns d'anomalies cérébrales. Il s'agit principalement d'imagerie fonctionnelle, et plus particulièrement d'étude en IRMf. Les études cherchent à distinguer les patients souffrant de schizophrénie, des patients souffrant d'un trouble bipolaire (64–67) ou d'un épisode dépressif majeur (68). Les résultats de ces différentes études sont assez concluants même si les protocoles et la méthodologie sont très variés.

Cependant, l'IRM f est un examen coûteux qui reste encore peu disponible en pratique courante et réservé à la recherche. Le SPECT est quant à lui un examen plus réalisable en pratique courante, moins coûteux et qui permet également une étude du fonctionnement cérébral. La mise en évidence de patterns par SPECT permettrait d'améliorer le diagnostic psychiatrique en diminuant sa subjectivité.

A ce jour, notre revue de la littérature ne retrouve aucune étude utilisant les débits sanguins en SPECT comme biomarqueurs des troubles psychiatriques.

**L'objectif de notre étude a été d'étudier la valeur diagnostique de la perfusion cérébrale mesurée par SPECT dans différentes pathologies psychiatriques.**

## **II. Méthodologie**

### **A. Population d'étude**

Cette étude est menée par le centre hospitalo-universitaire Sainte Marguerite, Pôle Psychiatrie Addictologie et Pédopsychiatrie, Service du Pr. Ch. Lançon et le service de Médecine Nucléaire du Pr. O. Mundler du centre hospitalo-universitaire de la Timone à Marseille.

Il s'agit d'une étude rétrospective. Les patients inclus sont des patients ambulatoires ayant bénéficié d'une étude du débit sanguin cérébral par SPECT lors d'une évaluation en hôpital de jour (unité d'évaluation des troubles psychiatriques) dans le service du Pr. Ch. Lançon, Sainte Marguerite AP-HM, et ayant reçu un diagnostic de trouble de l'humeur uni ou bipolaire, ou un diagnostic de schizophrénie, répondant aux critères diagnostiques de la DSM IV (annexe 1).

Lors de leur passage dans l'unité d'évaluation des troubles psychiatriques, les patients bénéficient d'une batterie d'examens cliniques et para cliniques. L'évaluation médicale est complète, afin de réaliser un bilan psychiatrique mais également physique. Ils profitent également d'une évaluation neuropsychologique, adaptée à leurs différentes pathologies. Enfin, ils réalisent un bilan paraclinique approfondi avec imagerie cérébrale (IRM, Débit sanguin cérébral par SPECT et bilan biologique). Tous les patients passent une EGF(69) et une CGI - sévérité(70).

La CGI et l'EGF sont des échelles d'évaluation globale du retentissement du trouble psychiatrique.

La CGI ou Clinical Global Impression est une échelle clinique qui permet une évaluation globale de la gravité d'une pathologie basée sur l'expérience clinique des patients rencontrés par le médecin. (Score sur 7). Plus le score est élevé plus la maladie aura une présentation sévère.

L'EGF ou Evaluation globale du fonctionnement évalue le fonctionnement du patient dans 3 domaines : psychologique, social et professionnel. L'EGF est issue du DSM IV et permet de coter l'axe V du DSM (score sur 100). Plus le score est faible, plus le fonctionnement est perturbé

## ***B. SPECT:***

Les scintigraphies de perfusion cérébrale sont réalisées selon un protocole standardisé, dans le service de Médecine Nucléaire du Pr Mundler, CHU Timone. Une injection intraveineuse de 740MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (Cerestab, GE) est pratiquée chez les patients au repos, yeux clos, dans un environnement calme afin de limiter au maximum les stimulations neurosensorielles. L'acquisition est réalisée une heure après l'injection sur une gamma caméra double tête (ECAM ; Siemens, Erlangen, Germany) équipée d'un collimateur Fan-Beam. Les données sont recueillies en 64 projections de 40 secondes sur  $360^\circ$  en utilisant une matrice de  $128 \times 128$ . La reconstruction des coupes tomographiques est réalisée par l'intermédiaire d'un algorithme de rétroprojection filtrée (filtre Butterworth d'ordre 4 fréquences de coupure de  $0,4\text{cm}^{-1}$ ).

Toutes les images sont ensuite converties du format DICOM au format Analyze puis transférées dans le logiciel **SPM8** (Welcome Department of cognitive neurology, University College, London). Après cela, nous procédons à une normalisation spatiale des images dans le référentiel anatomique du Montreal Neurological Institute (MNI), à l'aide d'un recalage affine de 12 paramètres (translations, rotations, zooms), suivi d'un recalage élastique. La taille du voxel dans les volumes normalisés est de  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ . Les images sont ensuite lissées par un noyau gaussien (FWHM = 12mm), afin d'éliminer l'influence des variations anatomiques individuelles. La normalisation en intensité est réalisée à partir de l'activité globale (*proportional scaling*).

Une fois les étapes de prétraitement réalisées, les différences entre les divers sous-groupes sont recherchées via une analyse voxel-à-voxel à partir d'un contraste F.

### C. Analyse statistique

Le perceptron multicouche est un des réseaux de neurones les plus utilisés pour des problèmes de classification et de prédiction (voir figure 1). Il s'agit d'un modèle statistique non linéaire. Il est habituellement constitué de deux ou trois couches de neurones totalement connectés. En entrée nous avons  $p$  *prédicteurs*  $X^1, X^2, \dots, X^P$ . Ces variables sont ensuite transformées par plusieurs applications (linéaires et non linéaire), pour finalement obtenir une valeur prédictive de la variable réponse. L'algorithme consiste à estimer les poids de sortes à minimiser la fonction objective :

$$R(A, B) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^K Y_i^k \log f_k(X^i) : \text{déviance (ou sommes des carrés des erreurs).}$$

La méthode pour minimiser la fonction objective consiste à utiliser l'algorithme du gradient (ou de la plus forte pente, ou simplement de descente du gradient). Elle aboutit à une série d'équations dite de rétro propagation qui combine un mouvement avant et un mouvement arrière.

Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé le perceptron à une seule couche avec une fonction d'activation softmax qui attribue des probabilités à chaque classe (Schizophrènes, Bipolaires, Dépressifs) de notre variable réponse  $Y$  en fonction des variables explicatives d'imageries et cliniques (figure1).

Pour évaluer la performance du modèle perceptron multicouches, l'échantillon initial a été divisé en deux sous échantillons aléatoires, un échantillon pour construire le modèle de taille 70% (échantillon d'apprentissage) et un échantillon de validation de taille 30% (échantillon test). La performance du modèle est évaluée en calculant le taux de bien classé dans les 2 échantillons. Un score d'importance de variables est aussi calculé pour voir la contribution de chaque variable dans la construction du réseau de neurones. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS 20.

L'analyse statistique supervisée rapporte les performances de classification des clusters cérébraux identifiés sur le F-contrast auxquels ont été ajoutées les variables suivantes : l'âge, le genre, la durée d'évolution de la maladie, la CGI et l'EGF.

### **III. Résultats**

#### **A. Caractéristiques de la population**

512 patients ont été inclus, entre Septembre 2010 et Mai 2015, dont 174 patients souffrant d'un état dépressif majeur, 287 patients souffrant de schizophrénie, et 51 patients souffrant d'un trouble bipolaire (en phase hypomane ou dépressive ou en rémission).

Il y a 56% d'hommes. L'âge moyen des patients inclus dans l'étude est de 42 ans avec une durée d'évolution moyenne de 15ans. L'EGF est à 53/100 ce qui correspond à des symptômes d'intensité moyenne. La CGI est à 4/7 (modérément malade) (Tableau1).

Chez les patients dépressifs (N=174) il y a 34 % d'hommes. L'âge moyen des patients est de 50ans (+/-14 ans), avec une durée d'évolution moyenne de la maladie de 15 ans. La sévérité de la dépression est moyenne à sévère avec une CGI à 4/7, une EGF à 57/100. La MADRS est à 20 (seuil à 14), la Hamilton est à 16 (sous le seuil de dépression sévère). Plus des 2/3 des patients ont un traitement antidépresseur par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS/ ISRSNA) (Tableau 2).

Pour les patients souffrant d'un trouble schizophrénique, (N = 287), 72% sont de sexe masculin. L'âge moyen du groupe est de 36 ans (+/- 12 ans), avec une durée d'évolution de la maladie de 13 ans (+/- 10 ans). 14 % des patients sont en rémission symptomatique. La CGI est à 4/7 et l'EGF à 50. La PANSS totale est à 74 en moyenne ce qui correspond à un trouble minime à léger. 90 % des patients sont sous antipsychotiques de seconde génération et 24 % ont un traitement par clozapine au moment de leur évaluation (Tableau 3).

Pour les patients souffrant d'un trouble de l'humeur bipolaire (N=51), 35% sont des hommes. L'âge moyen au moment de l'évaluation est de 49 ans (+/- 15ans). La maladie évolue depuis 18ans en moyenne (+/-11 ans). 65% des patients sont sous thymorégulateurs et 78% sont sous antidépresseurs (Tableau 4).

358 patients ont été randomisés dans le groupe d'apprentissage et 154 dans le groupe test.

## ***B. Débit sanguin cérébral.***

L'analyse en contraste F permet d'identifier 12 clusters de perfusion cérébrale qui diffèrent entre les groupes de patients, avec un  $p < 0.05$  corrigé de la comparaison multiple par méthode FDR. Les coordonnées sont données selon l'atlas de Talairach.

- **Cluster 1 : le cortex lingual gauche:** Nombre de voxels : 460;  
Peak MNI coordinate : -12 ; -56 ; -4
- **Cluster 2 : Le fusiforme gauche:** Nombre de voxels : 68;  
Peak MNI coordinate : -38 ; -44 ; -14
- **Cluster 3 : le putamen droit :** Nombre de voxels : 1328;  
Peak MNI coordinate : 32 ; -14 ; 2
- **Cluster 4 : le lobe occipital gauche :** Nombre de voxels : 2351;  
Peak MNI coordinate : -14 ; -84 ; 6
- **Cluster 5 le putamen gauche:** Nombre de voxels : 966;  
Peak MNI coordinate : -28 ; -6 ; 6
- **Cluster 6 : le lobe occipital externe droit :** Nombre de voxels : 171;  
Peak MNI coordinate : 40 ; -68 ; -2
- **Cluster 7 : pre cunéus gauche :** Nombre de voxels : 558;  
Peak MNI coordinate : -14 ; -48 ; 46
- **Cluster 8 : le cortex central gauche :** Nombre de voxels: 77;  
Peak MNI coordinate : -36 ; -20 ; 42
- **Cluster 9 : le cortex central droit postérieur:** Nombre de voxels: 125;  
Peak MNI coordinate : 32; -20 ; 48
- **Cluster 10 : le pre cunéus droit:** Nombre de voxels: 373;  
Peak MNI coordinate : 8 ; -30 ; 56
- **Cluster 11 : le cortex central droit antérieur;** Nombre de voxels : 89;  
Peak MNI coordinate : 24 ; -12 ; 50
- **Cluster 12 : Le cortex occipital supérieur droit:** Nombre de voxels : 87 ;  
Peak MNI coordinate : 22 ; -72 ; 60  
(Tableau 5; Images 1 à 4)

### *C. Apprentissage supervisé des 3 pathologies à partir des 12 clusters de perfusion précédemment identifiés, associé à l'âge, le genre, la durée d'évolution de la maladie, la CGI et l'EFG*

Cette analyse montre un taux de classification exacte entre nos 3 groupes de patients de 76.3 % en phase d'apprentissage et de 75.3 % en phase test, avec des différences de performance inter groupes.

Dans le groupe apprentissage il y a 358 sujets. Il y a 35 sujets bipolaires soit 1.4% de l'échantillon. Lors de cette phase ils sont classés correctement à 0 % (AUC 0.73 ; IC 0.64 – 0.82).

Il y a 123 sujets dépressifs soit 37.3% de l'échantillon, le taux de classification exacte dans cette population est de 74.6 % (AUC 0.90 ; IC 0.86 – 0.93) avec une sensibilité à 82 % et une spécificité à 85 %.

207 patients souffrent de schizophrénie dans l'échantillon apprentissage soit 61.4% de l'échantillon. Il y a une classification exacte à 91.8 % (AUC 0.86 ; IC 0.82 – 0.90) avec une sensibilité à 86 % et une spécificité à 76 % (Figure 3).

En phase test il y a 154 sujets. 0.7% sont des patients bipolaires (soit 16 personnes) avec un taux de classification correcte de 0%. Il y a 50 patients dépressifs soit 37.8% de l'échantillon. Le taux de classification correcte dans ce groupe est de 74,5 % (AUC : 0.91 ; IC 0.85 – 0.95) avec une sensibilité à 90 % et une spécificité à 77 %. 61.5 % des sujets sont des patients schizophrènes (77 personnes) avec un taux de classification correcte de 87.6 % (AUC : 0.91 ; IC 0.87 – 0.95) avec une sensibilité à 81 % et une spécificité à 86 %

Il ressort de l'analyse que les variables les plus discriminantes sont le cluster central antérieur et le cluster fusiforme gauche. Les variables cliniques (Age, genre, durée de la maladie) ont une importance moindre, mais peuvent avoir un poids décisionnel plus important que certains clusters de perfusion cérébrale.

## ***IV. Discussion***

### ***A. Synthèse***

L'objectif de notre étude était de mettre en évidence le caractère discriminant de la perfusion cérébrale SPECT pour les différentes pathologies psychiatriques. Nos résultats identifient 13 clusters cérébraux, avec une matrice de classification à une fiabilité supérieure à 75 %, toutes pathologies confondues.

Dans la préparation de ce travail nous avons réalisé une étude préliminaire. L'étude avait été réalisée avec une analyse discriminante. Les résultats de cette précédente étude étaient globalement moins performants que nos résultats actuels (classification exacte entre les groupes de patient de 73%). Pour affiner nos résultats nous avons dû restreindre nos populations étudiées mais également revoir notre analyse statistique. Nous avons donc décidé de réaliser en raison de la taille importante de notre effectif un apprentissage supervisé.

Dans la pratique clinique les médecins vont être confrontés à des difficultés diagnostiques entre certains troubles :

- un trouble de l'humeur uni ou bipolaire ;
- une schizophrénie et un trouble bipolaire ;
- une schizophrénie et une dépression.

Ces doutes diagnostiques se posent lors d'une première décompensation, ou lorsque l'épisode aiguë persiste ou que la rémission n'est pas totale malgré une chimiothérapie qui semble adaptée et bien prise. L'intérêt d'un diagnostic rapide et fiable est essentiel, principalement lors de la phase aiguë de la maladie où une orientation diagnostique plus

précise permet d'améliorer la prise en charge et plus généralement la survie du patient sur le long terme. Lors des phases aiguës les symptômes peuvent être similaires, et il est alors difficile de distinguer quelle est la pathologie sous-jacente responsable du trouble. Cela a été mis en évidence dans le DSM5, où le diagnostic de trouble bipolaire se pose après avoir éliminé des symptômes en lien avec une schizophrénie et inversement.

Les 13 Clusters cérébraux mis en évidence sont concordants avec la littérature au niveau des modifications de perfusion cérébrale pour les 3 pathologies étudiées. Les principales zones qui interviennent sont les aires motrices (avec les aires pré motrices) et sensori-motrices (Clusters 7-8-9-10-11) avec une atteinte bilatérale, le lobe occipital avec l'aire visuelle primaire, et le lobe temporal avec le gyrus fusiforme.

La variable ayant le plus de force dans cette étude est le cluster 11, avec une importance normalisée à 100%. Ce cluster est constitué de l'aire pré motrice droite ainsi que de l'aire motrice supplémentaire, qui intervient dans la programmation, l'élaboration et la coordination du mouvement.

Les clusters 4, 6, 12, sont situés autour du lobe occipital. Ces structures sont en charge de la vision, de la réception à l'intégration des informations visuelles. Le cluster 4 qui correspond au cunéus aurait également un rôle dans le contrôle de l'impulsivité chez les patients bipolaires (71). Les clusters de perfusion des zones occipitales sont discriminants avec une importance variant entre 20 et 35 %.

Le précunéus (clusters 7 et 10) intervient également dans la conscience de soi et dans la mémoire épisodique qui va être déficitaire chez les patients schizophrènes et les patients dépressifs (72). Il serait également impliqué dans le ressenti du bonheur(73).

La région temporo basale est représentée par 2 clusters (clusters 1 et 2). Nous mettons en évidence une anomalie discriminante uniquement dans l'hémisphère gauche. Cette zone joue également un rôle dans l'élaboration du langage(74). Nous nous posons la question de savoir si cette zone ne participerait pas au processus de jargonophasie retrouvé dans les épisodes psychotiques.

Notre étude met en évidence que cette zone est une zone sensible dans la discrimination des troubles psychiatriques, avec une importance dans notre algorithme de près de 80%.

Le cluster 2, qui comprend principalement le gyrus fusiforme est localisé dans le cortex associatif pariéto temporo occipital. Le gyrus fusiforme intervient dans la gestion des émotions ainsi que dans les fonctions cérébrales supérieures (processus cognitifs) ainsi que dans la reconnaissance faciale. La littérature a mis en évidence des modifications de ces régions chez les patients schizophrènes en IRM (75), ce qui concorde avec d'autres études qui avaient mis en évidence des perturbations dans la reconnaissance faciale de cette population (76,77).

Il y a également des modifications de volume dans les régions temporales et chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire (62,78,79).

Notre étude retrouve une atteinte des noyaux gris centraux avec une atteinte des putamens mais également des noyaux lenticulaires, des noyaux caudés ainsi que du pallidum (clusters 3, 5). Le putamen a 2 fonctions : il intervient dans les mouvements et dans les voies de l'apprentissage.

Le putamen peut être vu comme la partie externe du thalamus (même origine embryologique télencéphalique). D'un point de vue fonctionnel il s'agit d'un centre récepteur qui reçoit les afférences du cortex sensori-moteur (clusters 7 à 11) et du cortex limbique et régule ainsi le tonus de posture et les mouvements automatiques. Cette observation pourrait illustrer l'hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie. En effet, on retrouve des troubles de la coordination motrice précoce et des retards de l'acquisition de la marche chez des patients développant plus tard une schizophrénie(80). Dans les troubles bipolaires, l'existence de symptômes moteurs avant l'apparition de la maladie reste controversée. Dans la dépression, on ne retrouve pas de symptômes moteurs précurseurs de la maladie psychiatrique.

La littérature met en évidence une diminution de la taille et du métabolisme du putamen dans les troubles psychiatriques tant dans la schizophrénie, que dans le trouble bipolaire ou encore dans la dépression. (61 – 63). Cela concerne principalement le putamen gauche. Les

modifications de son volume semblent être spécifiques aux différentes pathologies (64 - 65).

La latéralisation des anomalies du putamen est concordante avec notre étude où le cluster putamen gauche a un impact plus important dans la discrimination de nos 3 populations (22 %), que le cluster putamen droit (11 %).

Enfin la revue de la littérature, montre des anomalies de la perfusion situées au niveau du lobe pré frontal dans toutes les pathologies psychiatriques étudiées. Or, dans notre étude, nous notons l'absence du cluster préfrontal dans nos clusters de perfusion. Ainsi, les anomalies de la perfusion du lobe préfrontal ne ressortent pas comme un facteur discriminant des différentes pathologies étudiées. Nous formulons l'hypothèse que l'atteinte précentrale est spécifique des troubles psychiatriques sans pour autant être spécifique à un trouble psychiatrique en particulier.

Concernant la méthodologie de notre étude il a été discuté d'utiliser ou non des variables cliniques pour améliorer le modèle prédictif, en particulier l'âge, le genre, la durée de la maladie, ainsi que l'EGF et la CGI qui sont un reflet de la sévérité de la maladie. Dans la revue de la littérature à laquelle nous avons procédé, les études qui comparent les troubles psychiatriques d'abord par rapport aux sujets sains (cohorte ENIGMA) utilisent des variables cliniques telles que l'âge, et le sexe. (61,62,78,86). Pour ce qui concerne l'étude des troubles bipolaires cette cohorte a mis en évidence que les variables cliniques concernant les traitements anticonvulsivants et l'âge étaient associées à une probabilité plus élevée de classification correcte, alors que la variable lithium n'influçait pas le taux de classification. Toutefois cette étude comparait une population bipolaire avec une population saine. Dans les études comparant les troubles psychiatriques entre eux les données cliniques concernant l'âge et le genre sont utilisées pour appairer les patients avec les groupes témoins de populations saines. L'étude de Koutsouleris N (2015), montre l'intérêt de l'âge et du début de survenue des troubles dans l'amélioration de la classification, ainsi que l'absence d'intérêt d'utiliser les échelles de dépression dans la schizophrénie et les échelles de trouble psychotique dans la dépression(68). En résumé de cette partie, l'âge, associé à la durée de

la maladie et le sexe des patients semblent avoir un impact dans la classification des troubles psychiatriques. Le rôle des traitements reste variable et discuté. Les échelles psychométriques cliniques comme la Calgary n'ont pas d'impact sur la classification. Dans la littérature, on ne retrouve pas d'étude utilisant la cotation de la sévérité de la maladie comme variable. L'analyse de ces résultats nous a conduit à introduire en plus de l'âge, de la durée de la maladie et du sexe, la notion de sévérité du trouble par le moyen des échelles de fonctionnement global que sont l'EGF et la CGI. L'EGF semble avoir un impact plus grand que la CGI mais également un poids plus important que la durée de la maladie ou encore que le sexe des patients dans notre étude. Importance de l'EGF à 74.2% contre 30.7% pour la CGI et de 53.5% pour la durée de la maladie.

Nos résultats sur le plan des performances semblent concordants avec la littérature. Les études en IRM et en IRMf trouvent des résultats similaires aux nôtres avec une correspondance entre 60% et 100% de classification exacte.

Dans la littérature, on ne retrouve pas d'étude en imagerie qui compare nos trois groupes de population ensemble.

## ***B. Les limites de l'étude***

Nous avons réalisé une étude rétrospective, sur des sujets déjà diagnostiqués, dont la maladie évolue depuis plusieurs années et qui ont bénéficié ou qui bénéficient encore de traitement médicaux pouvant modifier la morphologie et le fonctionnement du cerveau (14)(15)(11) par rapport à des patients naïfs de tout traitement. Une étude clinique prospective sur des patients au début de la maladie aiderait à renforcer notre algorithme. Un suivi au long cours de ces patients permettrait de le confirmer.

Notre étude invite à s'interroger sur l'effet de l'évolution de la maladie sur le fonctionnement général. Nous émettons deux hypothèses contradictoires. La première est que le dysfonctionnement cérébral va créer la maladie. La seconde est que le dysfonctionnement cérébral est la conséquence de la maladie et va s'aggraver dans le temps.

Une étude de Ho et Al laisse penser que dans la schizophrénie les anomalies structurelles sont présentes dès la première décompensation (90).

Par ailleurs, on sait que les traitements agissent au niveau cérébral et modifient la chimie interne en se fixant plus spécifiquement sur certains récepteurs. On retrouve dans la littérature plusieurs études cherchant à mesurer les effets des neuroleptiques, des thymorégulateurs ainsi que des antidépresseurs sur le cerveau et leurs impacts sur les modifications de débit sanguin cérébral. Par exemple, le LITHIUM et la LAMOTRIGINE diminuent le débit sanguin cérébral dans les aires limbiques et plus particulièrement au niveau du cortex cingulaire antérieur (91)(92). Cet effet semble assez paradoxal puisque dans le trouble bipolaire nous avons déjà une hypoperfusion dans cette zone.

De surcroît, le lithium augmente la perfusion cérébrale dans les régions infero postérieures, alors que la LAMOTRIGINE diminue la perfusion cérébrale dans le cortex orbito frontal.

Les antidépresseurs, eux, vont tendre à diminuer les asymétries de perfusion chez les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs. En effet une étude en SPECT montre que sous antidépresseur il y a une diminution de la perfusion cérébrale dans les régions frontales et temporales droites, chez des patients qui avaient initialement une hypoperfusion prédominante à gauche (93).

Plusieurs études comparent les effets des antipsychotiques dans les prises en charge des psychoses. Une étude IRMf cherche à identifier les effets de l'HALOPERIDOL sur une tâche motrice simple chez des sujets sains. Elle met en évidence une majoration du signal BOLD dans les aires motrices des sujets sous HALOPERIDOL alors que les sujets sains sous ARIPIPRAZOL n'ont pas de différence significative de leur signal BOLD lors de la même épreuve(94). Ces résultats semblent assez concordants avec une étude en PET qui a pu mettre en évidence que l'HALOPERIDOL modifie le métabolisme cérébral en fonction de sa durée d'utilisation. A long terme, il entraîne un hypométabolisme insulaire par rapport aux patients ayant une évolution plus courte de la maladie, ainsi qu'une augmentation du métabolisme du cervelet, des ganglions de la base et des aires motrices (95). L'OLANZAPINE quant à elle, n'aurait pas d'effet sur la perfusion cérébrale en SPECT après 6 semaines de traitement (96).

Lorsque l'on fait le tour de la littérature, il ressort que les antipsychotiques modifient la perfusion cérébrale, mais chacun de façon spécifique. Cependant, cette modification de perfusion cérébrale va être corrélée à une amélioration clinique (86, 87, 88).

Les résultats de ces trois études sont conformes à ceux d'une quatrième qui cherchait à distinguer les effets cliniques dus à la maladie elle-même, par rapport à ceux qui pourraient être secondaires aux traitements, ou au temps d'évolution. Une étude sur la flexibilité cognitive a ainsi mis en évidence que les troubles cognitifs étaient liés à la maladie elle-même, et non pas à son évolution ou aux effets secondaires des traitements (100).

On peut aussi souligner que les patients de notre étude du fait de leur lieu de recrutement sont des patients stables qui ont une expression modérée à peu sévère de la maladie au moment des examens.

De même on ne doit pas occulter la question des comorbidités principalement psychiatriques, comme les addictions (54.14% des patients ont une addiction). Un tiers des sujets souffrent de troubles anxieux généralisés (33.15%) et un quart de troubles paniques (25.78%). Il a été mis en évidence que ces pathologies avaient un impact sur le fonctionnement cérébral. Il serait pertinent de s'interroger sur l'impact de ces pathologies sur nos résultats.

Nous devons également évoquer nos mauvaises performances concernant la classification des troubles bipolaires. Ces mauvais résultats peuvent s'expliquer par le faible effectif de cette population (1.4% dans l'échantillon d'apprentissage et 0.7 % dans l'échantillon test), qui ne permet pas de réaliser un apprentissage assez solide, pour avoir des résultats plus performants.

Une autre hypothèse serait liée à la population bipolaire trop hétérogène dans notre étude, avec des patients dépressifs, hypomanes ou euthymiques. En effet la symptomatologie bipolaire est tellement variée, qu'il est peu probable qu'il existe un modèle unique de perfusion cérébrale chez tous les patients bipolaires. Il serait intéressant de classer nos patients bipolaires en sous types (dépression, euthymie, hypomanie, manie par exemple) pour mettre en évidence des modèles de perfusions spécifiques à chaque sous type.

Une autre question à traiter en raison de la faible concordance des résultats concernant les patients bipolaires concerne l'utilisation de l'imagerie SPECT pour détecter les biomarqueurs cérébraux de la bipolarité. En effet devant cette hétérogénéité de manifestations cliniques, l'entité bipolaire ne peut pas être déterminée par SPECT seule, si les données d'imagerie ne sont pas complétées par des variables cliniques ou si la population n'est pas subdivisée en plusieurs sous groupe clinique. La question de l'entité bipolaire en imagerie est une véritable question puisque des études montrent que les patterns de perfusions en SPECT sont similaires dans la dépression unipolaire et dans la dépression bipolaire(101).

Une étude chinoise qui cherchait à classer les troubles psychiatriques en fonction des signes neurologiques, avait pu isoler la population dépressive, mais il n'y avait pas eu de différence

suffisante entre les populations schizophrènes et bipolaires pour pouvoir les distinguer à partir des signes neurologiques (102).

### *C. Perspectives et évolutions*

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence des biomarqueurs cérébraux pouvant être utiles à la pratique psychiatrique mais également à la recherche.

Nous avons utilisé des variables cliniques non spécifiques des troubles psychiatriques. Cependant, il aurait été intéressant d'introduire des évaluations neuropsychologiques standardisées afin d'améliorer les résultats. Les bilans neuropsychologiques ne permettent pas de poser un diagnostic de trouble psychiatrique, toutefois ils permettent d'étudier les conduites humaines et les structures neurales qui les sous-tendent. De même, ils permettent l'identification de profils cognitifs, émotionnels et comportementaux. Des études ont mis en évidence différents profils neurocognitifs en fonction des troubles psychiatriques et plus particulièrement au sein des grands groupes pathologiques elles ont permis d'identifier des sous-groupes en fonction de la gravité de la maladie. (95 – 97).

L'association des profils de perfusion et des profils neurocognitifs des patients permettrait d'affiner nos résultats.

De plus il serait utile de reprendre cette étude avec une plus grande cohorte de patients bipolaires, afin de vérifier si la mauvaise qualité des résultats, pour cette population, est due à un manque de puissance ou à une erreur méthodologique.

On pourrait également introduire les troubles schizoaffectifs dans notre étude. Le trouble schizoaffectif est un trouble intermédiaire entre schizophrénie, manie et dépression. Il se situe à la limite des trois syndromes. Cependant, il reste une entité nosographique discutée et son diagnostic reste difficile à poser. La fiabilité intercotateur est moyenne à modérée avec des coefficients kappa (outils pour mesurer les différences entre 2 évaluations diagnostiques), à 0.22 pour le DSM IV et 0.48 pour la CIM10 (94 – 96).

Dans l'objectif d'élargir l'application clinique de notre étude, il serait intéressant de l'étendre aux troubles de la personnalité de type état limite, qui présentent une difficulté de diagnostic pour les formes sévères.

Si nous parvenions à mettre en évidence des biomarqueurs fiables par SPECT cela permettrait d'élargir cette méthode non seulement au diagnostic des troubles mais

également d'entrer dans une dimension préventive, en identifiant les individus à haut risque de développer des troubles.

Il serait également intéressant de définir des sous groupes neurobiologiques dans nos différents groupes de patients en fonction des perfusions cérébrales pour pouvoir adapter la prise en charge au profil neurobiologique du patient et ainsi proposer une prise en charge personnalisée à chaque patient concerné.

Une autre perspective d'évolution de cette méthode serait de l'utiliser à des fins de recherche fondamentale sur l'origine des gènes des troubles psychiatriques. Il faudrait parvenir à identifier les sous types biologiques correspondants aux phénotypes des troubles psychiatriques. En effet, cette méthode en sélectionnant les sous types biologiques des différents troubles, permettrait une meilleure étude des gènes prédisposant au développement de la maladie psychiatrique. Les phénotypes des gènes (variations d'un phénotype lié à l'environnement et imitant une mutation génétique) pourront ainsi être détectés et éliminés. Le problème que posent les phénotypes, consiste dans la survenue de la maladie chez un sujet non porteur du gène de susceptibilité. La phénotype c'est l'imitation de la mutation, sans la mutation. Ces cas sont dits sporadiques mais peuvent constituer de faux positifs et ainsi fausser les résultats des analyses génétiques. A ce jour il n'existe pas de méthode fiable et efficace pour identifier les phénotypes des troubles psychiatriques.

Un dernier point que nous souhaitons aborder est le rôle de plus en plus prépondérant du champ de la neurobiologie dans la psychiatrie qui pourrait modifier notre approche de cette dernière. Comme nous l'avons vu au début de ce travail la question de classification des troubles psychiatriques est une question récurrente. De nouvelles propositions de classification des troubles psychiatriques sont régulièrement formulées. Mais depuis quelques années un nouveau projet qui cherche à s'affranchir de l'approche clinique des classifications en se basant sur la physiologie et la physiopathologie est apparu : le projet RDoC (Research Domain Criteria). RDoC a vu le jour au sein de du NIMH (National Institute of Mental Health). C'est un projet à long terme qui veut regrouper les recherches fondamentales en neurosciences, neurogénétique, et sciences comportementales. La finalité de cette entreprise est d'une part de mettre en évidence les déterminants biologiques du

comportement normal et pathologique, et de regrouper les comportements en clusters sur la base des similitudes des mécanismes biologiques sous-jacents, pour établir une classification des troubles mentaux fondée sur la neurobiologie. C'est la stratégie du « Bottom up » qui étudie les mécanismes physiologiques et physiopathologiques fondamentaux pour faire ensuite le lien avec les symptômes cliniques. L'autre objectif de ce projet est de détecter à partir de cette nouvelle classification des biomarqueurs et des traitements spécifiques, non plus des maladies, mais de la physiopathologie(109,110). Il s'agit d'une nouvelle vision de la maladie psychiatrique où l'on ne s'intéresse plus à la catégorie diagnostique mais au symptôme et où l'on tend à faire le lien avec les mécanismes biologiques qui en sont responsables.

Enfin, nous souhaitons attirer l'attention sur l'utilisation de l'intelligence artificielle en psychiatrie. Nous sommes au début d'une ère nouvelle. L'Intelligence artificielle n'est pas encore utilisée dans la pratique courante en psychiatrie et très peu en recherche, cependant, les perspectives d'évolution qu'elle nous apporte sont majeures tant pour la clinique que pour la recherche.

## **V. Cas cliniques**

Voici quelques cas cliniques pour illustrer notre propos.

### **A. Cas clinique n°1 : RV**

Il s'agit d'une patiente de 32 ans qui consulte initialement pour épisode dépressif évoluant depuis 2ans.

**Mode de vie**: Patiente de 32 ans célibataire sans enfant. Fille unique, le père vit à Paris, la mère est décédée quand la patiente avait 3ans.

Scolairement pas de redoublement, saute une classe (CP), Bac L mention bien puis classes préparatoires, puis BTS en Arts appliqués.

#### **Les antécédents :**

- ATCD médicaux : syndrome dysentérique ; trouble panique ancien ;
- ATCD chirurgicaux : aucun ;
- ATCD familiaux : Mère : maladie de Hodgkin, suicide quand la patiente avait 3ans ;
- Pas de notion d'addiction.

**Histoire de la maladie** : Début du suivi en psychiatrie en 2012 à l'âge de 30 ans devant un mal être persistant depuis plusieurs années, ayant probablement débuté dans l'enfance.

En 2012 un traitement est débuté mais interrompu après 6 mois.

Lorsqu'elle se présente à l'HDJ elle est euthymique mais présente des idées de dévalorisation et des troubles de la concentration, avec une difficulté à structurer sa pensée, un manque d'organisation, des oublis fréquents. Une procrastination importante et une asthénie sont présents.

Les scores aux échelles d'évaluation de la dépression sont les suivants :

- Hamilton : 7 pas de dépression ;
- MADRS : Non faite ;
- BECK 21 : 25 dépression d'intensité moyenne à modérée ;
- CGI : 2 ;

*Pour rappel :*

- ❖ *L'échelle de dépression d'Hamilton (HDRS 21)(111) est une échelle permettant d'évaluer l'intensité de la dépression. Plus la note est élevée, plus la dépression sera considérée comme sévère (symptômes dépressifs modérés à sévères si score >17).*
- ❖ *La MADRS : Montgomery Asberg depression rating scale est une échelle d'autoévaluation de l'intensité des symptômes dépressifs. Elle évalue la gravité des symptômes de dépression en demandant au patient de se situer sur une échelle de 1 à 6 pour 10 états émotionnels donnés. Le score maximal de dépression est de 60. Le seuil de dépression est à 14 points.*
- ❖ *L'inventaire de dépression de BECK (BECK 21) : est un auto questionnaire permettant de mesurer la sévérité de la dépression clinique. Il se compose de 21 questions à choix multiple concernant le moral du patient sur les dernières semaines. Le score total est sur 63 points. Un score supérieur à 19 indique une dépression modérée à sévère.*

Lors du bilan neuropsychologique on met en évidence un haut potentiel cognitif et intellectuel.

**L'IRM Cérébrale** est sans particularité.

**SPECT** : la perfusion est conservée. (Image 8)

**EEG** : Met en évidence une activité lente angulaire survenant en bouffée pseudo rythmique traduisant une prédisposition épileptique.

Le diagnostic posé lors de l'HDJ est épisode dépressif majeur passé, isolé.

A la suite de l'HDJ la patiente est orientée vers une psychothérapie (TCC, gestion émotionnelle).

Le médecin psychiatre pose alors le diagnostic de TDA/H trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

La patiente bénéficie alors d'un suivi psychologie avec éducation à la pleine conscience.

Elle est de nouveau adressée à notre service car son psychiatre souhaite introduire un traitement pour le TDAH ainsi que pour les troubles phobiques.

Une nouvelle évaluation est pratiquée en HDJ. Elle retrouve un TDA de type inattentif avec phobie sociale et trouble panique sans agoraphobie.

Les scores aux échelles d'évaluation du TDA sont les suivants :

- WURS :61
- ASRS : 44 (4-6-36-8)
- ALS :0,63<sup>i</sup>
- Beck 21 : 5

*Pour rappel*

- **WURS25** : *wender uthah rating scale est une échelle d'autoévaluation rétrospective durant l'enfance. L'échelle comporte 25 items, cotés de 0 à 4 et faisant intervenir quatre dimensions (problèmes émotionnels et affectifs, impulsivité-troubles de conduite, impulsivité-hyperactivité, difficultés d'attention). Un score supérieur à 46 présume d'un TDA/H*
- **ASRS** *est une échelle de dépistage du trouble TDA/H extraite du CIDI (composite international diagnostic interview de l'organisation mondial de la santé.) Elle comprend dix-huit item et un score supérieurs à 4 au six premiers items indique un possible TDA/H*
- **ALS** : *affective lability scale il s'agit d'un autoquestionnaire permettant d'évaluer la labilité émotionnelle.*

L'Imagerie :

- **SPECT** : apparition d'une hypoperfusion touchant le cortex préfrontal mésial et la région amygdalienne gauche
- **IRM** : sans particularité

Un traitement par METHYLPHENIDATE est proposé en plus d'une prise en charge avec neurofeedback, psychoéducation, gestion du stress et affirmation de soi.

Au final il sera décidé d'introduire un antidépresseur pour le trouble panique qui est au premier plan et qui majore les troubles attentionnels. Sur le plan clinique ce traitement aura une certaine efficacité.

Plusieurs traitements sont alors essayés, plus ou moins bien tolérés par la patiente :

- DEroxat
- Zoloft
- Cymbalta
- Seroplex
- Propranolol

Dans notre étude c'est la SPECT de la première évaluation en HDJ qui a été utilisée.

La CGI était à 2 (Limite) et l'EGF à 75 (symptômes transitoires)

La patiente est classée dans le groupe « Bipolaires »

Pour rappel la SPECT était sans particularité de perfusion visible lors de l'interprétation.

### Discussion autour du cas :

Ce cas clinique pose plusieurs questions :

- Premièrement, celle de la classification initiale lors de la première HDJ d'épisode dépressif majeur isolé passé.

Les symptômes pourraient ils être liés à une épilepsie partielle ? Les troubles de concentration et de la pensée seraient alors expliqués par une épilepsie temporale.

Ils auraient également pu être le reflet d'un trouble bipolaire de type 2 avec des périodes d'hypomanies, devant les symptômes de dépression résistante, la patiente relatant qu'elle se sentait déprimée depuis plusieurs années. En effet, même en l'absence de traitement, l'histoire naturelle de la dépression unipolaire est l'estompement des symptômes en quelques mois. Comme nous l'avons vu plus haut, 30% des dépressions sont en réalité des troubles bipolaires.

On aurait également pu s'interroger sur la présence d'un trouble déficitaire de l'attention devant les éléments d'inattention et de procrastination. Les symptômes mnésiques évoqués par la patiente, les symptômes pris pour un TDAH pourraient-ils être le reflet d'épisodes hypomanes ou dépressifs d'un trouble bipolaire ?

La SCID II cote également une entité personnalité dépressive qui aurait pu correspondre à la patiente, avec une humeur triste.

Après entretien avec le psychiatre, avec qui nous avons repris le dossier de sa patiente, il n'a pas été retrouvé d'argument clinique pour faire suspecter un trouble bipolaire.

- On peut également s'interroger sur une erreur de classification par notre algorithme.

Le HPI peut-il modifier la perfusion cérébrale. Des études montrent qu'il y aurait des modifications de métabolisme en PET ainsi que des modifications de perfusion en IRMf au niveau préfrontal(112,113).

Une autre explication est la présence d'un TDAH qui lui aussi peut modifier la perfusion cérébrale avec une diminution du débit sanguin cérébral en préfrontal (53,114,115).

Est-ce que lors qu'un patient à une comorbidité psychiatrique associée à un premier trouble psychiatrique, l'analyse sans critère clinique associé à la perfusion cérébrale demeure efficace ? Ne faudrait-il pas ajouter des critères cliniques plus spécifiques aux pathologies psychiatriques ?

Il se pose également la question concernant la classification des troubles schizo-affectifs.

Il s'agit d'une forme intermédiaire entre trouble schizophrène, manie et dépression.

Selon la classification du DSM 5 le trouble schizo affectif répond aux critères suivants :

A. Période ininterrompue de maladie caractérisée par la présence simultanée, à un moment donné, soit d'un épisode dépressif majeur, soit d'un épisode maniaque, et de symptômes répondant au critère A de la Schizophrénie qui pour mémoire sont :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (p. ex., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs, (c.-à-d., réduction de l'expression émotionnelle ou aboulie)

N.B. : L'Épisode dépressif majeur doit comprendre le Critère A1 : humeur dépressive (l'anhédonie étant un symptôme négatif de la schizophrénie).

B. Des idées délirantes ou des hallucinations ont été présentes pendant au moins 2 semaines, en l'absence de symptômes thymiques avérés (dépressif ou maniaque) sur l'ensemble de la durée de la maladie.

C. Les symptômes qui répondent aux critères d'un trouble majeur de l'humeur sont présents pendant une partie conséquente de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

## ***B. Cas Clinique 2 : MC***

Jeune patient qui a été vu en hôpital de jour moins d'un an après l'apparition des premiers symptômes.

**Mode de vie :** Patient de 23 ans, célibataire sans enfant, ses parents sont séparés, son père vit à Nice et sa mère à Marseille. Il a un frère.

Scolarité sans particularité avec obtention du BAC puis BTS qu'il interrompt au bout de 2 ans suite à des troubles du comportement à type d'impulsivité. Il se lance ensuite dans une formation d'infirmier.

**Antécédents :** On retrouve comme antécédent une beta thalassémie mineure (découverte fortuite lors de l'HDJ) et des troubles du sommeil à l'âge de 19 ans.

**Histoire de la maladie** La première décompensation de sa maladie survient à 22 ans, il prépare alors le concours d'infirmier.

En mai 2010 il y a une apparition des troubles du sommeil, avec un isolement, une anxiété majeure et l'apparition d'un délire mystique, avec dysmorphophobie et rationalisme morbide : « je me modifie par manque de sommeil ». Il aurait eu un traitement par RISPERIDONE, qui a permis une diminution de la symptomatologie.

En Novembre de la même année il y a une recrudescence et une aggravation des symptômes, principalement les hallucinations cinesthésique et la dysmorphophobie.

Un traitement par ARIPIPRAZOLE est alors débuté et une demande d'évaluation par l'HDJ est faite.

Lors de cette HDJ qui a lieu en décembre, soit 7 mois après l'apparition des premiers symptômes, le bilan neurocognitif retrouve un déficit des fonctions exécutives, avec une absence de planification, de mise en place de stratégie ou d'auto contrôle. Il a une efficacité intellectuelle globale de bonne qualité.

Les scores aux échelles d'évaluation de la schizophrénie sont les suivants :

- PANSS : 70 (sous score (+)15/(-)17/38)
- CGI : 4 modérément malade
- CDSS : 7, présence d'une symptomatologie dépressive associée à sa pathologie psychotique
- EGF : 45 Symptômes importants ou handicap important dans le fonctionnement social ou professionnel

Pour rappel :

- ❖ **La PANSS(116)** : Positive and Negative Syndrome Scale est une échelle d'hétéro-évaluation qui permet d'évaluer l'intensité des symptômes. Elle se subdivise la plupart du temps en 3 sous-catégories : PANSS positive, pour les syndromes positifs, la PANSS négative pour les syndromes négatifs et la PANSS générale.
- ❖ **L'échelle de dépression de Calgary** est une échelle permettant d'évaluer les symptômes dépressifs dans la population schizophrène, indépendamment de la symptomatologie négative et des effets secondaires extrapyramidaux associés à la schizophrénie. L'échelle comprend neuf items, chacun coté de 0 à 4.

**EEG** : était normale mais mettait en évidence une sensibilité épileptique ;

**IRM** cérébrale : Kyste arachnoïdien ;

**SPECT** : Hypoperfusions modérées touchant le cortex orbitaire et la région amygdalienne gauche, ainsi que le cingulum antérieur et les régions fronto operculaires bilatérales (Image9).

A l'issue de ce bilan une prise en charge en remédiation cognitive est débutée

Le traitement par ABILIFY est difficilement toléré par le patient au delà de 10mg/jour. La symptomatologie délirante persiste mais elle perd son caractère anxieux pour le patient.

Le patient suspend son suivi et son traitement en Mai 2011.

Il y a une nouvelle rechute en fin septembre de la même année, qui est prise en charge en ambulatoire avec réintroduction de l'ARIPRAZOLE à 15mg, que le patient aura beaucoup de mal à prendre. La symptomatologie persistera malgré la prise médicamenteuse. Il y a ensuite une perte de contact du patient pendant 2ans.

En 2018 le patient est toujours suivi sur l'AP-HM, les HAV sont toujours présentes ainsi que les éléments anxieux et dépressifs.

Initialement un diagnostic de schizophrénie paranoïde avait été posé. L'HDJ avait pu mettre en évidence un trouble anxieux généralisé associé à une symptomatologie dépressive

Après notre étude le patient a bien été classé dans le groupe des schizophrènes.

#### **Discussion autour du cas clinique**

Avec la reprise de l'histoire de la maladie on pourrait s'interroger sur la présence d'un trouble schizoaffectif.

Dans ce cas où le patient a plusieurs pathologies psychiatriques associées, nous avons pu classer de manière performante notre patient.

Il est intéressant de voir que même au début de la pathologie (moins d'un an après les premiers symptômes cliniques) on peut retrouver des anomalies de perfusion cérébrale spécifique à la maladie, ce qui étaye l'hypothèse des anomalies structurelles présentes dès la première décompensation.

### **C. Cas clinique n°3 : BW**

BW jeune patient de 19 ans venu à l'HDJ pour bilan d'un trouble dépressif évoluant depuis 2ans.

**Mode de vie** : patient de 19 ans célibataire et sans enfant. Il vit chez ses parents. Il n'a pas eu son BAC et cherche un emploi.

**Antécédents** : chirurgie ophtalmologique dans l'enfance.

**Histoire de la maladie** : début des troubles à l'âge de 16 ans, à type d'angoisses au moment des examens (Bac de français).

Premier épisode dépressif majeur survient après l'échec au bac. Il est alors traité par FLUOXETINE et hypnotique pendant 2 mois avant qu'un relais par Venlafaxine et RISPERIDONE soit proposé. Il arrive dans ces conditions à l'HDJ, soit 3ans après les premiers symptômes.

La présentation est théâtrale (surjoué)

Bilan paraclinique :

**SPECT** : Hypoperfusion modérée touchant la région orbitaire droite, et de façon plus limitée la région fronto-operculaire gauche, s'associant à des hyperperfusions marquées touchant les régions fronto-polaires bilatérales (Image 10).

**IRM** : sans anomalie

**EEG** : Sans grapho élément paroxystique, absence de trouble focal. Présence d'activités rapides d'origine iatrogène.

L'évaluation neuropsychologique met en évidence un fonctionnement cognitif altéré principalement au niveau de la mémoire épisodique, de l'organisation perceptive, de la flexibilité cognitive. On a également une atteinte mais moindre des capacités attentionnelles et de la concentration.

Les scores aux échelles d'évaluation de la dépression sont les suivants :

- Hamilton : 13 symptômes dépressifs légers
- BECK 5 : pas de dépression
- CGI : 3 légèrement malade
- EGF :70 :quelques symptômes légers ou certaine difficulté dans le fonctionnement social, mais fonctionne assez bien de façon générale

Diagnostic posé lors de l'HDJ est EDM passé avec symptômes dépressif résiduels avec phobie social et TAG

Il est préconisé d'arrêter la RISPERIDONE (devant hyperprolactinémie)

Après l'hôpital de jour la RISPERIDONE sera arrêtée mais remplacée par de l'ARIPRAZOLE, (15mg/jr) associée à une prise en charge en réhabilitation.

Cela va produire une amélioration clinique, qui permettra de reprendre des études. (Retour au lycée en première L). on observe une disparition des bizarreries de contact.

Cela lui permet d'obtenir son BAC L puis de faire un BTS Tourisme.

Au cours de son histoire il y aura plusieurs tentatives de diminution des antipsychotiques, mais qui cliniquement se solderont toujours par une décompensation thymique avec dépression et apparition d'éléments interprétatifs.

Patient est diagnostiqué dépressif mais avec un traitement par AP2G à dose antipsychotique.

Diagnosics différentiels :

Trouble bipolaire mais absence d'élément hypomane malgré les fortes doses d'antidépresseurs.

Trouble schizo affectif : notion de bizarreries du contact, introduction rapide d'un AP2G sans notion de pharmaco résistance.

### **Discussion autour du cas**

La question du diagnostic n'a pas posé problème dans ce cas clinique, puisque le patient a été traité comme un patient présentant un trouble schizo affectif avec antipsychotique et antidépresseur. On ne peut pas parler de dépression résistante dans ce cas puisqu'il ne répond pas à la définition de la résistance : échec de 2 antidépresseurs de mécanismes d'action différents utilisés à dose efficace pendant au moins 6 semaines, et l'indication d'un AP2G n'intervient qu'en 2<sup>eme</sup> ligne après potentialisation des antidépresseurs par combinaison d'antidépresseurs de classes pharmacologiques différentes. Et l'on utilisera en priorité la QUIETAPINE, puis si échec l'ARIPRAZOLE.

Il se pose alors une question plus éthique de l'information qui a été délivrée au patient durant les années de son suivi.

Notre étude classe ce sujet comme schizophrène et non comme dépressif.

La question de la classification est complexe dans ce cas puisque le patient n'est ni dépressif, ni schizophrène si l'on retient le diagnostic de trouble schizo affectif, et que notre algorithme n'est pas programmé pour une réponse alternative.

Si l'on se réfère purement à la mise en page du DSM et de la CIM le trouble schizo affectif serait une entité appartenant à la schizophrénie.

#### **D. Cas clinique n°4 : FB**

On peut donc s'intéresser à un autre cas FB patient de 42 ans

**Mode de vie :** Patient célibataire sans enfant. Il a eu son BAC et a fait des études dans le secondaire (BAC+3). Il travaille dans la photographie principalement automobile mais sera en invalidité à partir de 2010.

Il y a des conflits familiaux importants avec notion de maltraitance dans l'enfance.

FB vit seul dans un studio mitoyen à la maison familiale. Il est relativement autonome. Il n'a pas de mesure de protection. Il perçoit l'AAH.

Il a un frère et une sœur.

Le patient consomme régulièrement de l'alcool depuis ses 30 ans. Il y a probablement un mésusage sans pour autant parler d'addiction alcoolique.

**Antécédents :** Il n'y a pas d'antécédent particulier chez ce patient sur le plan médico chirurgical. Dans les antécédents psychiatriques on retrouve une maltraitance dans l'enfance ainsi qu'une consommation régulière d'alcool.

Les scores aux échelles d'évaluation de la dépendance sont les suivants :

- AUDIT :5 - pas de mésusage
- DATA :3 - dépendance alcoolique

**Antécédents psychiatriques familiaux :** Le patient aurait une tante bipolaire et un oncle schizophrène.

**Histoire de la maladie :** Les premiers signes de sa maladie sont apparus alors qu'il était en Allemagne. Il y a vécu 6 ans, et les hospitalisations multiples lors de cette période ont conduit les parents à le faire rapatrier à l'hôpital Sainte Marguerite à Marseille lors de sa dernière hospitalisation outre Rhin.

Le patient était entré dans la maladie avec une décompensation délirante à thématique de persécution avec anxiété majeure. Un traitement par AMISULPRIDE a été instauré à partir de 2006 ce qui a bien stabilisé le patient.

Le patient au moment de l'HDJ évoque lors des périodes de décompensation un épisode d'hallucination acoustico-verbale qui ne sera plus retrouvé par la suite.

**SPECT** : hypoperfusions marquées touchant les régions orbitaires bilatérales, ainsi que la région amygdalienne, essentiellement à gauche. Présence par ailleurs d'hypoperfusions plus modérées touchant le cingulum antérieur, les régions insulo- operculaires avec une nette prédominance gauche, et de façon plus limitée le cortex occipital associatif bilatéral (Image 11).

**IRM** sans anomalie

**EEG** : tracé sans particularité mettant en évidence quelques possibles altérations d'origine iatrogène. Pas de grapho-élément paroxystique, absence de trouble focal.

Le bilan neuropsychologique du patient retrouve une altération des capacités attentionnelles, de la mémoire épisodique mais également de la mémoire de travail. Il a une altération de ses capacités d'abstraction et de conceptualisation.

Les scores aux échelles d'évaluation de la schizophrénie sont les suivants :

- PANSS : 40 (9-11-20) : rémission symptomatique complète
- CDSS : 1 pas de symptomatologie dépressive évolutive
- CGI : 2 à la limite
- EGF :85 symptômes absents ou minimes fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines

Le diagnostic en HDJ est posé de schizophrénie paranoïde épisodique isolée en rémission complète.

Le médecin le suivra par la suite pour trouble schizo affectif.

Au fil de ses entretiens avec son psychiatre on retrouve peu de décompensations thymiques, mais il existe chez ce patient une certaine irritabilité et une impulsivité qui apparaissent lors des moments d'échappement thérapeutique, ainsi qu'une baisse de la thymie à l'automne. Cela se traduit généralement par des conflits avec la mère, une dévalorisation de son estime personnelle et qui peuvent évoluer vers des éléments anxieux persécutaires.

Si l'on fait l'historique de ces traitements il a eu de l'AMISULPRIDE 400mg qui a permis de bien le stabiliser entre 2006 et 2011. Au décours de l'HDJ il est proposé au patient de changer de molécule devant une hyperprolactinémie et un allongement du QTc. On introduit de la QUIETAPINE mais elle est très mal tolérée par le patient avec recrudescence anxieuse et paranoïaque et somnolence.

Le patient reprend alors l'AMISULPRIDE en monothérapie.

A la fin de l'année 2013 le patient répond moins bien à son traitement et un anxiolytique est prescrit. Cela se maintient jusqu'à l'automne 2016 où l'irritabilité et l'impulsivité sont telles, avec une phobie d'impulsion de passage à l'acte sur sa mère, qu'elles le conduisent à se faire hospitaliser. A partir de ce moment l'AMISULPRIDE est majorée à 500mg.

Il restera hospitalisé un mois. A la sortie, un évitement de la mère avec un déménagement à la campagne est mis en place, car les relations restent toujours difficiles.

L'état du patient reste stable sous AMISULPRIDE 500 jusqu'à l'hiver 2018 où il y a de nouveaux éléments de persécution avec crise clastique dans un contexte de conflit familial en lien avec un déménagement. Il y a une nouvelle majoration du traitement.

Notre étude classe le patient comme dépressif.

### Discussion autour du cas clinique :

Là aussi ce pose la question du diagnostic. Est-ce que le patient souffre d'un trouble schizo affectif ou est-ce que les perturbations thymiques ne pourraient pas rentrer dans le cadre des symptômes négatifs avec émoussement affectif, avolition ? L'évaluation en hôpital de jour préconisait de refaire une évaluation des symptômes négatifs car il n'avait pu être correctement évalué lors de la première passation.

Mais est-ce que les critères thymiques remplissent complètement les critères d'un épisode dépressif ou maniaque ou à plus forte raison d'un épisode mixte ? Là aussi est soulevée la question de la subjectivité diagnostique inter juge.

L'épisode dépressif ne pouvait-il pas rentrer de le cadre d'un trouble dépressif post psychotique de la schizophrénie ? Cependant, les symptômes dépressifs ne semblent pas survenir en phase résiduelle mais être intriqués à l'apparition des symptômes psychotiques.

Quoiqu'il en soit il n'y a pas ou peu d'argument chez ce patient pour un trouble dépressif majeur simple.

L'erreur de classification peut provenir de l'absence de symptôme au moment de l'évaluation avec une CGI et un EGF peu perturbées.

Le SPECT a une hypoperfusion orbitaire cingulaire et insulaire bilatéral qui sont aussi bien retrouvés dans la depression que dans la schizophrénie. Il y a également une atteinte du cortex associatif occipital qui est retrouvé dans nos clusters de perfusion discriminants (cluster 1 et 4) mais dont le caractère discriminant reste modéré (52.5 et 28% )

Se pose alors comme nous avons pu le dire précédemment la question d'utiliser dans notre algorithme des échelles cliniques comme la SCID ou un équivalent.

## **VI. Conclusion**

Les maladies psychiatriques sont des maladies fréquentes et invalidantes ayant un impact sur le patient tant au plan de sa qualité de vie qu'à celui de sa morbidité. Les origines des troubles psychiatriques ne sont toujours pas connus. Plusieurs hypothèses psychopathologiques ont été posées au cours du temps, mais n'ont toujours pas été validées. Les aliénistes puis les psychiatres ont tenté de regrouper sous différentes nosographies ces différentes présentations pathologiques de l'esprit humain. Les différentes formes de « folie » ont été groupées puis dégroupées en fonction des courants de pensée, de l'état de la science, de l'époque pour parvenir à/ aux classifications psychiatriques que nous connaissons et utilisons aujourd'hui, elles-mêmes en évolution régulière. Les classifications actuelles se veulent athéoriques et se basent sur la présence et l'absence de symptômes pour réaliser un tableau clinique correspondant à un trouble. Le principal reproche fait aux différentes classifications psychiatriques est l'absence de validité scientifique du fait d'un manque d'objectivité (pas de critères biologiques, reproductibilité inter-observateur faible). Depuis une vingtaine d'années, les médecins et la communauté scientifique recherchent des biomarqueurs spécifiques des troubles psychiatriques afin de palier à ce manque de critères objectifs. Il y a eu la recherche de critères biologiques (vitamine D, marqueurs de l'inflammation), de critères génétiques, ou encore radiologiques. Plusieurs études en IRMf se sont essayées à cet exercice, avec une certaine réussite. Mais l'IRMf demeure un examen peu démocratisé, cher et encore réservé au champ de la recherche.

Le débit sanguin cérébral est un examen fiable, reproductible et peu onéreux, qui apporte un critère plus objectif au diagnostic. Il est fréquemment utilisé en psychiatrie dans le cadre des bilans des troubles et dans la surveillance des traitements. Il permet de mettre en évidence des différences de perfusion en fonction des pathologies psychiatriques. Mais contrairement à l'IRM ou à l'IRMf il n'y a pas d'étude visant à utiliser ces critères comme facteurs discriminants d'un trouble. A ce jour et à notre connaissance, il s'agit de la première étude en SPECT qui cherche à classer les pathologies psychiatriques en fonction de leur perfusion cérébrale. La plupart des études en SPECT sont orientées sur l'analyse des

modifications de perfusion cérébrale sous tendant les mécanismes d'action de différents traitements.

Nous avons donc cherché à étudier la valeur diagnostique de la perfusion cérébrale dans différentes pathologies psychiatriques. Notre étude révèle de très bons résultats concernant les épisodes dépressifs majeurs ainsi que pour la schizophrénie. Les résultats sont tout à fait satisfaisants par rapport aux résultats retrouvés en IRMf avec machine learning. De plus, il est important de rappeler que notre étude brasse une population très importante comparée aux autres études. Elle manque toutefois de puissance concernant la population bipolaire par rapport à nos autres populations, ce qui nous empêche d'avoir des résultats concluants pour cette pathologie.

Nous avons pu mettre en évidence l'existence d'outils qui peuvent être utilisés dans la pratique courante du psychiatre et contribuer ainsi au diagnostic des troubles psychiatriques, en apportant un argument objectif.

Nous formons le vœu que ce travail de thèse accompagne l'évolution de la pratique de la médecine dans le domaine de la psychiatrie grâce notamment à l'utilisation des technologies nouvelles qui sont mises à la disposition des psychiatres au moment où ils doivent élaborer, conceptualiser afin de nommer le plus précisément et avec le moins de risque d'erreur, les pathologies. Les arguments cliniques seuls – aussi essentiels soient ils - ne suffisent plus et l'on recherche toujours plus de preuves « scientifiques » et donc paracliniques de la présence de la maladie. La mise en évidence de biomarqueurs des troubles psychiatriques est donc indispensable pour faire évoluer notre prise en charge, nos traitements et nous adapter à la demande et aux besoins des patients.

## **VII. BIBLIOGRAPHIE**

1. Hochmann J. Histoire de la psychiatrie [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 22]. Available from: <http://www.cairn.info/histoire-de-la-psychiatrie--9782130625209.htm>
2. Michel Caire. Histoire de la psychiatrie en France [Internet]. Available from: <http://psychiatrie.histoire.free.fr>
3. Guédeney N, Mintz A-S, Rabouam C, Nestour AL, Guédeney A, Danon G, et al. À propos des systèmes de classification en psychiatrie du très jeune enfant : utilisation de la classification diagnostique zero to three, In regard to classification systems in the psychiatry of the very young child : using the zero to three diagnostic classification, A propósito de la clasificación psiquiátrica del niño pequeño : utilización de la clasificación diagnóstica zero to three. *Psychiatr Infant*. 2002;45(2):483–531.
4. Widakowich C, Van Wettere L, Jurysta F, Linkowski P, Hubain P. L'approche dimensionnelle versus l'approche catégorielle dans le diagnostic psychiatrique : aspects historiques et épistémologiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2013 Jun;171(5):300–5.
5. Garrabé J. Approche historique des classifications en psychiatrie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2011 May 1;169(4):244–7.
6. Crocq M-A. Les principes du DSM. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2014 Oct;172(8):653–8.
7. Pull CB. DSM-5 et CIM-11. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2014 Oct 1;172(8):677–80.
8. Pitcho B. Le refus de soin. In: *Traité de bioéthique* [Internet]. ERES; 2010 [cited 2018 Sep 23]. p. 255. Available from: <http://www.cairn.info/traite-de-bioethique-2--9782749213064-page-255.htm>
9. Gross O. Les défis posés par les maladies rares. In: *Traité de bioéthique* [Internet]. ERES; 2010 [cited 2018 Sep 23]. p. 217. Available from: <http://www.cairn.info/traite-de-bioethique-2--9782749213064-page-217.htm>

10. Wilson RA, Keil FC. The MIT encyclopedia of the cognitive sciences [Internet]. Cambridge, Mass.: MIT Press; 1999 [cited 2019 Jan 17]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=86058>
11. Organisation Mondiale de la Santé. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement: CIM-10. 10 ed. Elsevier MASSON; 1994.
12. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5 . (5e éd.). Arlington, VA : American Psychiatric Publishing.; 2013.
13. OMS | L'état de santé du monde: nouvelle étude sur la charge mondiale de morbidité.pdf.
14. programme\_pluriannuel\_psy\_sante\_mentale\_2018\_2023.pdf.
15. ECN: Referentiel de psychiatrie.
16. Dumas JE. Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent. 4e édition revue et augmentée. De Boeck; 2014. (Ouvertures psychologiques).
18. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. The Lancet. 2009 Aug;374(9690):635–45.
19. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. The Lancet. 2016 Apr;387(10027):1561–72.
20. Axelrod J, Whitby LG, Hertting G. Effect of psychotropic drugs on the uptake of H<sub>3</sub>-norepinephrine by tissues. Science. 1961 Feb 10;133(3450):383–4.
21. Carlsson A. Antipsychotic Drugs, Neurotransmitters, and Schizophrenia. Am J Psychiatry. 1978 Feb;135(2):164–73.
22. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin<sub>2</sub> pKi values. J

Pharmacol Exp Ther. 1989 Oct;251(1):238–46.

23. Petitjean F. Y a-t-il encore une ou des théories en psychiatrie? In: Rouillon F, editor. *Psychiatrie française / Psychiatrie en France* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2012 [cited 2019 Jan 27]. p. 103–23. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0299-2\\_7](http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0299-2_7)

24. Bateson G. Minimal requirements for a theory of schizophrenia. *AMA Arch Gen Psychiatry*. 1960 May;2:477–91.

25. From metapsychology to molecular biology: explorations into the nature of anxiety. *Am J Psychiatry*. 1983 Oct;140(10):1277–93.

26. Cameron NM, Champagne FA, Parent C, Fish EW, Ozaki-Kuroda K, Meaney MJ. The programming of individual differences in defensive responses and reproductive strategies in the rat through variations in maternal care. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005 Jan;29(4–5):843–65.

27. Francis D. Nongenomic Transmission Across Generations of Maternal Behavior and Stress Responses in the Rat. *Science*. 1999 Nov 5;286(5442):1155–8.

28. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D’Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004 Aug;7(8):847–54.

29. Kendler KS, Jaffee S, Romer D, editors. *The dynamic genome and mental health: the role of genes and environments in youth development*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2011. 454 p.

30. McGrath JJ, Burne TH, Feron F, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental Vitamin D Deficiency and Risk of Schizophrenia: A 10-Year Update. *Schizophr Bull*. 2010 Nov 1;36(6):1073–8.

31. Barlow DH, Durand VM, Gottschalk M. *Psychopathologie: une perspective intégrative*. Louvain-la-Neuve; [Paris: De Boeck supérieur; 2016.

32. Grande I, Magalhães PVS, Chendo I, Stertz L, Fries GR, Cereser KM, et al. Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar

disorder: an open-label trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 May;129(5):393–400.

33. the OPTiMiSE Study Group, Martinuzzi E, Barbosa S, Daoudlarian D, Bel Haj Ali W, Gilet C, et al. Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Jan 27];9(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41398-018-0366-5>

34. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002 Apr;7(4):405–11.

35. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al. Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul;73(1):34–48.

36. Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI, et al. Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part III: Bipolar Disorder. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul;73(1):49–62.

37. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Iwase M, et al. Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score: Eye movement biomarker of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Feb;71(2):104–14.

38. Orliac F, Delamillieure P. Imagerie cérébrale en psychiatrie : indications et résultats. *EMC - Psychiatr*. 2012 Jul;9(3):1–11.

39. Phillips JR, Hewedi DH, Eissa AM, Moustafa AA. The Cerebellum and Psychiatric Disorders. *Front Public Health* [Internet]. 2015 May 5 [cited 2018 Sep 23];3. Available from: [http://www.frontiersin.org/Child\\_Health\\_and\\_Human\\_Development/10.3389/fpubh.2015.00066/abstract](http://www.frontiersin.org/Child_Health_and_Human_Development/10.3389/fpubh.2015.00066/abstract)

40. Lui S, Zhou XJ, Sweeney JA, Gong Q. Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry. *Radiology*. 2016 Nov;281(2):357–72.

41. Bersani FS, Minichino A, Fojanesi M, Gallo M, Maglio G, Valeriani G, et al.

Cingulate Cortex in Schizophrenia: its relation with negative symptoms and psychotic onset. A review study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Nov;18(22):3354–67.

42. Ren W, Lui S, Deng W, Li F, Li M, Huang X, et al. Anatomical and Functional Brain Abnormalities in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2013 Nov;170(11):1308–16.

43. Chen Z, Deng W, Gong Q, Huang C, Jiang L, Li M, et al. Extensive brain structural network abnormality in first-episode treatment-naive patients with schizophrenia: morphometrical and covariation study. *Psychol Med*. 2014 Sep;44(12):2489–501.

44. Bauer IE, Suchting R, Cazala F, Alpak G, Sanches M, Nery FG, et al. Changes in amygdala, cerebellum, and nucleus accumbens volumes in bipolar patients treated with lamotrigine. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Aug 30;278:13–20.

45. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Sep;195(03):194–201.

46. Yan H, Tian L, Yan J, Sun W, Liu Q, Zhang Y-B, et al. Functional and Anatomical Connectivity Abnormalities in Cognitive Division of Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. Hayasaka S, editor. *PLoS ONE*. 2012 Sep 25;7(9):e45659.

47. Kupferschmidt DA, Zakzanis KK. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: Quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2011 Aug;193(2):71–9.

48. Fidalgo TM, Morales-Quezada JL, Muzy GSC, Chiavetta NM, Mendonca ME, Santana MVB, et al. Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review. *J ECT*. 2014 Mar;30(1):47–61.

49. Bonne O, Krausz Y, Lerer B. SPECT imaging in psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry*. 1992 Sep;14(5):296–306.

50. Zipursky RB, Meyer JH, Verhoeff NP. PET and SPECT Imaging in Psychiatric Disorders. *Can J Psychiatry*. 2007 Mar;52(3):146–57.

51. Tomographie d'émission monophotonique et tomographie d'émission de positons.pdf.
52. Marc-Vergnes JP. Principaux aspects techniques et pratiques de la SPECT cérébrale. Résultats et indications. 2000;
53. Santra A, Kumar R. Brain perfusion single photon emission computed tomography in major psychiatric disorders: From basics to clinical practice. *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India*. 2014 Oct;29(4):210–21.
54. Nagafusa Y, Okamoto N, Sakamoto K, Yamashita F, Kawaguchi A, Higuchi T, et al. Assessment of cerebral blood flow findings using <sup>99m</sup>Tc-ECD single-photon emission computed tomography in patients diagnosed with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012 Nov;140(3):296–9.
55. Redlich R, Almeida JJR, Grotegerd D, Opel N, Kugel H, Heindel W, et al. Brain Morphometric Biomarkers Distinguishing Unipolar and Bipolar Depression: A Voxel-Based Morphometry–Pattern Classification Approach. *JAMA Psychiatry*. 2014 Nov 1;71(11):1222.
56. Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Mendoza-Espinosa Y, Vaugier V, García-Reyna JC. Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naive patients. *J Affect Disord*. 2004 May;80(1):55–63.
57. Catherine F-A, Aurélie V, Eric G, Pierre M, Raphaëlle R, Marine A, et al. Defining functioning levels in patients with schizophrenia: A combination of a novel clustering method and brain SPECT analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017 Dec 30;270:32–8.
58. Bhardwaj R, Chakrabarti S, Mittal BR, Sharan P. A single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Mar;11(2–2):334–43.
59. Zhao X, Rangaprakash D, Denney TS, Katz JS, Dretsch MN, Deshpande G. Identifying neuropsychiatric disorders using unsupervised clustering methods: Data and

code. Data Brief. 2019 Feb;22:570–3.

60. Zhao X, Rangaprakash D, Yuan B, Denney Jr TS, Katz JS, Dretsch MN, et al. Investigating the Correspondence of Clinical Diagnostic Grouping With Underlying Neurobiological and Phenotypic Clusters Using Unsupervised Machine Learning. *Front Appl Math Stat* [Internet]. 2018 Sep 25 [cited 2019 Jan 31];4. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fams.2018.00025/full>

61. for the ENIGMA Bipolar Disorders Working Group, Nunes A, Schnack HG, Ching CRK, Agartz I, Akudjedu TN, et al. Using structural MRI to identify bipolar disorders – 13 site machine learning study in 3020 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorders Working Group. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2018 Sep 23]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41380-018-0228-9>

62. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018 Apr;23(4):932–42.

63. Bansal R, Staib LH, Laine AF, Hao X, Xu D, Liu J, et al. Anatomical Brain Images Alone Can Accurately Diagnose Chronic Neuropsychiatric Illnesses. Zhan W, editor. *PLoS ONE*. 2012 Dec 7;7(12):e50698.

64. Doan NT, Kaufmann T, Bettella F, Jørgensen KN, Brandt CL, Moberget T, et al. Distinct multivariate brain morphological patterns and their added predictive value with cognitive and polygenic risk scores in mental disorders. *NeuroImage Clin*. 2017;15:719–31.

65. Arribas JI, Calhoun VD, Adali T. Automatic Bayesian Classification of Healthy Controls, Bipolar Disorder, and Schizophrenia Using Intrinsic Connectivity Maps From fMRI Data. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010 Dec;57(12):2850–60.

66. Costafreda SG, Fu CH, Picchioni M, Touloupoulou T, McDonald C, Kravariti E, et al. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Jan 31];11(1). Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-11-18>

67. Rashid B, Arbabshirani MR, Damaraju E, Cetin MS, Miller R, Pearlson GD, et al. Classification of schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity. *NeuroImage*. 2016 Jul;134:645–57.
68. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Borgwardt S, Riecher-Rössler A, Frodl T, Kambitz J, et al. Individualized differential diagnosis of schizophrenia and mood disorders using neuroanatomical biomarkers. *Brain*. 2015 Jul;138(7):2059–73.
69. Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G. A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1995 May;166(5):654–9.
70. Rickels K, Howard K, Guy W. Clinical global impressions. *ECDEU Assess Man Psychopharmacol Ed US Gov Print Off*. 1976;218–22.
71. Haldane M, Cunningham G, Androustos C, Frangou S. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2008 Mar;22(2):138–43.
72. Schulz P. *Psychiatrie et neurosciences*. Bruxelles: De Boeck; 2012.
73. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Kubota Y, Sawada R, Yoshimura S, et al. The structural neural substrate of subjective happiness. *Sci Rep*. 2015 Nov 20;5:16891.
74. Fonseca AT-D. Région basotemporale et langage. *Epilepsies*. 2010 Jan;(1):9–13.
75. Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Tanino R, Hagino H, Niu L, et al. Temporal lobe gray matter in schizophrenia spectrum: A volumetric MRI study of the fusiform gyrus, parahippocampal gyrus, and middle and inferior temporal gyri. *Schizophr Res*. 2006 Oct;87(1–3):116–26.
76. Martin F, Baudouin J-Y, Tiberghien G, Franck N. Processing emotional expression and facial identity in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2005 Mar;134(1):43–53.
77. Sachs G. Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 May 1;68(1):27–35.

78. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2017 Jun;22(6):900–9.
79. Hanford LC, Nazarov A, Hall GB, Sassi RB. Cortical thickness in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2016 Feb;18(1):4–18.
80. Thibaut F. Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie. *L'Encéphale*. 2006;32(5):879–82.
81. Su L, Cai Y, Xu Y, Dutt A, Shi S, Bramon E. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Feb 10];14(1). Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-014-0321-9>
82. Lu Y, Liang H, Han D, Mo Y, Li Z, Cheng Y, et al. The volumetric and shape changes of the putamen and thalamus in first episode, untreated major depressive disorder. *NeuroImage Clin*. 2016;11:658–66.
83. Huang X, Pu W, Li X, Greenshaw AJ, Dursun SM, Xue Z, et al. Decreased Left Putamen and Thalamus Volume Correlates with Delusions in First-Episode Schizophrenia Patients. *Front Psychiatry* [Internet]. 2017 Nov 20 [cited 2019 Feb 10];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2017.00245/full>
84. Womer FY, Wang L, Alpert KI, Smith MJ, Csernansky JG, Barch DM, et al. Basal ganglia and thalamic morphology in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014 Aug;223(2):75–83.
85. MacMaster FP, Carrey N, Langevin LM, Jaworska N, Crawford S. Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain Imaging Behav*. 2014 Mar;8(1):119–27.
86. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA)

Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018 Nov;84(9):644–54.

87. Moreno-Alcázar A, Ramos-Quiroga JA, Radua J, Salavert J, Palomar G, Bosch R, et al. Brain abnormalities in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry Res*. 2016 Aug 30;254:41–7.

88. Gong Q, Lui S, Sweeney JA. A Selective Review of Cerebral Abnormalities in Patients With First-Episode Schizophrenia Before and After Treatment. *Am J Psychiatry*. 2016 Mar 1;173(3):232–43.

89. Santra A, Kumar R. Brain perfusion single photon emission computed tomography in major psychiatric disorders: From basics to clinical practice. *Indian J Nucl Med*. 2014;29(4):210.

90. Ho B-C, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):585–94.

91. Joo EY, Hong SB, Tae WS, Han SJ, Seo DW, Lee K-H, et al. Effect of lamotrigine on cerebral blood flow in patients with idiopathic generalised epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Jun;33(6):724–9.

92. Goodwin GM, Cavanagh JT, Glabus MF, Kehoe RF, O'Carroll RE, Ebmeier KP. Uptake of 99mTc-exametazime shown by single photon emission computed tomography before and after lithium withdrawal in bipolar patients: associations with mania. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1997 May;170:426–30.

93. Kocmur M, Milcinski M, Budihna NV. Evaluation of brain perfusion with technetium-99m bicisate single-photon emission tomography in patients with depressive disorder before and after drug treatment. *Eur J Nucl Med*. 1998 Oct;25(10):1412–4.

94. Goozee R, O'Daly O, Handley R, Reis Marques T, Taylor H, McQueen G, et al. Effects of aripiprazole and haloperidol on neural activation during a simple motor task in healthy individuals: A functional MRI study: Antipsychotic Effects on Motor

Activation. *Hum Brain Mapp.* 2017 Apr;38(4):1833–45.

95. Desco M, Gispert JD, Reig S, Sanz J, Pascau J, Sarramea F, et al. Cerebral metabolic patterns in chronic and recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2003 Feb;122(2):125–35.

96. Gonul AS, Kula M, Sofuoglu S, Tutus A, Esel E. Tc-99 HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in olanzapine-treated schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003 Feb;253(1):29–33.

97. Novak B, Milcinski M, Grmek M, Kocmur M. Early effects of treatment on regional cerebral blood flow in first episode schizophrenia patients evaluated with 99Tc-ECD-SPECT. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005 Dec;26(6):685–9.

98. Yildiz A, Eryilmaz M, Gungor F, Erkilic M, Karayalcin B. Regional cerebral blood flow in schizophrenia before and after neuroleptic medication. *Nucl Med Commun.* 2000 Dec;21(12):1113–8.

99. Goozée R, Handley R, Kempton MJ, Dazzan P. A systematic review and meta-analysis of the effects of antipsychotic medications on regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia: Association with response to treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jun;43:118–36.

100. Pardo BM, Garolera M, Ariza M, Pareto D, Salamero M, Valles V, et al. Improvement of cognitive flexibility and cingulate blood flow correlates after atypical antipsychotic treatment in drug-naive patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2011 Dec;194(3):205–11.

101. Richieri R, Boyer L, Faget-Agius C, Farisse J, Mundler O, Lançon C, et al. Determinants of brain SPECT perfusion and connectivity in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res.* 2015 Feb 28;231(2):134–40.

102. Zhao Q, Ma Y, Lui SSY, Liu W, Xu T, Yu X, et al. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Jun;43:72–8.

103. Russo M, Van Rheenen TE, Shanahan M, Mahon K, Perez-Rodriguez MM, Cuesta-Diaz A, et al. Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings. *Psychol Med*. 2017 Dec;47(16):2892–905.
104. Rangel A, Muñoz C, Ocampo MV, Quintero C, Escobar M, Botero S, et al. Neurocognitive subtypes of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2015 Jun;43(3):80–90.
105. Lee RSC, Hermens DF, Naismith SL, Lagopoulos J, Jones A, Scott J, et al. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Transl Psychiatry*. 2015 Apr;5(4):e555–e555.
106. De Nayer A, Masson A, Delatte B, Dubois V, Floris M, Gillain B, et al. Place du trouble schizo-affectif dans la nosographie psychiatrique.
107. Richieri R, Boyer L, Lançon C. Fiabilité des références diagnostiques du Recueil d'Informations Médicalisées en Psychiatrie. *Santé Publique*. 2011;23(HS):31.
108. Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, Bartoli L, Bucci P. Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffective disorder: preliminary data. *J Affect Disord*. 2000 Mar;57(1–3):95–8.
109. Gauthier LQ. La psychiatrie au seuil d'une révolution scientifique: Réflexion épistémologique à partir du projet RDoC.
110. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):748–51.
111. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56–62.
112. Navas-Sánchez FJ, Carmona S, Alemán-Gómez Y, Sánchez-González J, Guzmán-de-Villoria J, Franco C, et al. Cortical morphometry in frontoparietal and default mode networks in math-gifted adolescents: Cortical Morphometry in Math-Gifted Adolescents. *Hum Brain Mapp*. 2016 May;37(5):1893–902.

113. Chen AC, Buckley KC. Neural perspectives of cerebral correlates of giftedness. *Int J Neurosci*. 1988 Jul;41(1-2):115-25.
114. Quintero J, Navas M, Fernández A, Ortiz T. Advances in attention deficit hyperactivity disorder. What does neuroimaging provide us with? *Actas Esp Psiquiatr*. 2009 Dec;37(6):352-8.
115. Shin M-S, Cho S-C, Lee D-S, Lee J-S, Kim B-N. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Oct 1;252(5):219-25.
116. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
117. Szczepanski SM, Knight RT. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron*. 2014 Sep 3;83(5):1002-18.

## VIII. TABLEAUX ET FIGURES

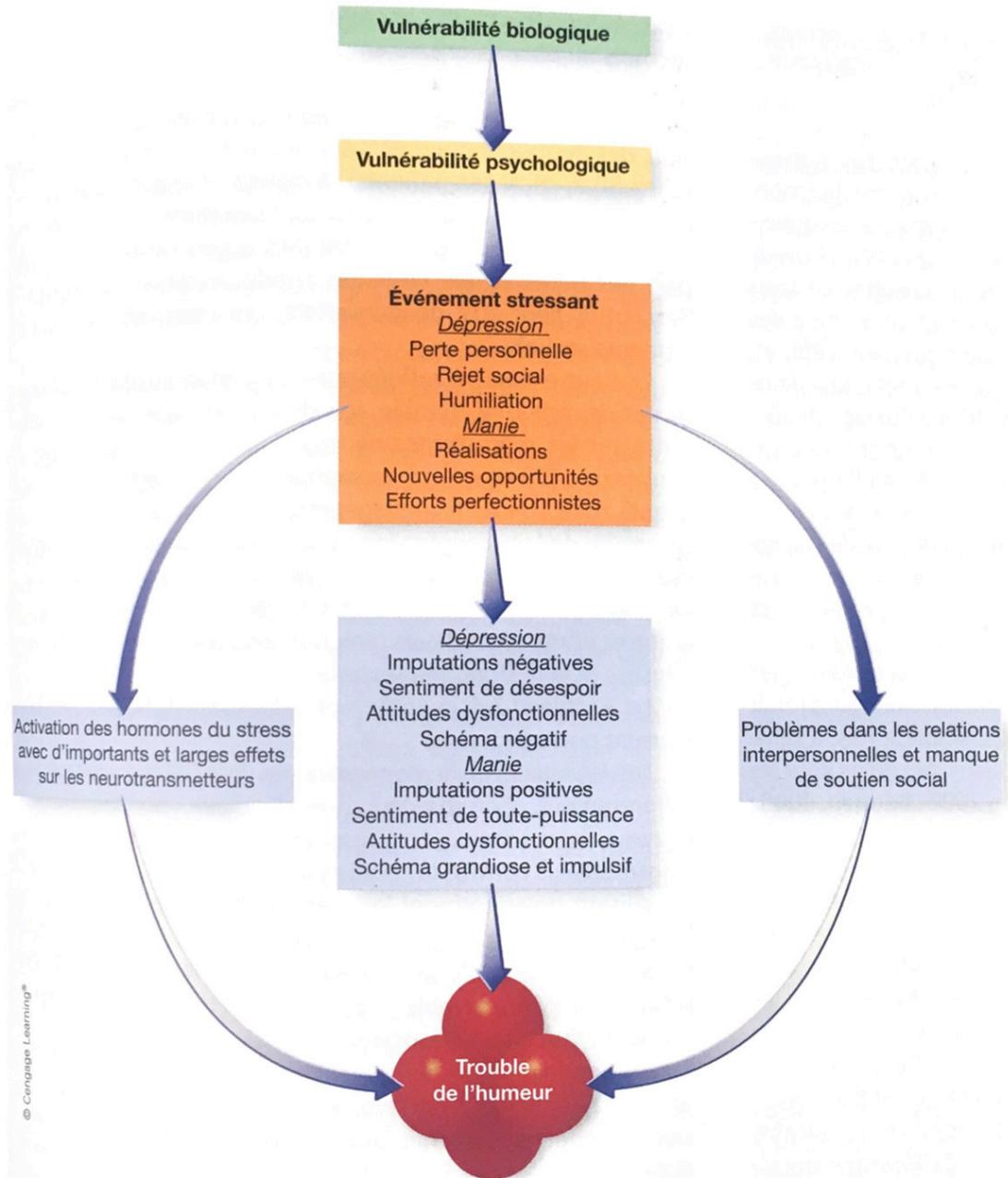


Figure 1 Modèle intégratif des troubles de l'humeur

## PREFRONTAL SUBDIVISIONS

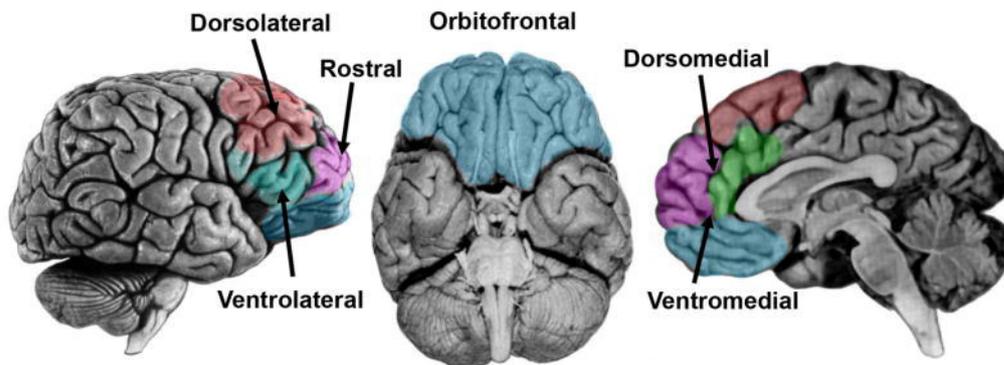


Image 1 cortex pre frontal (117)

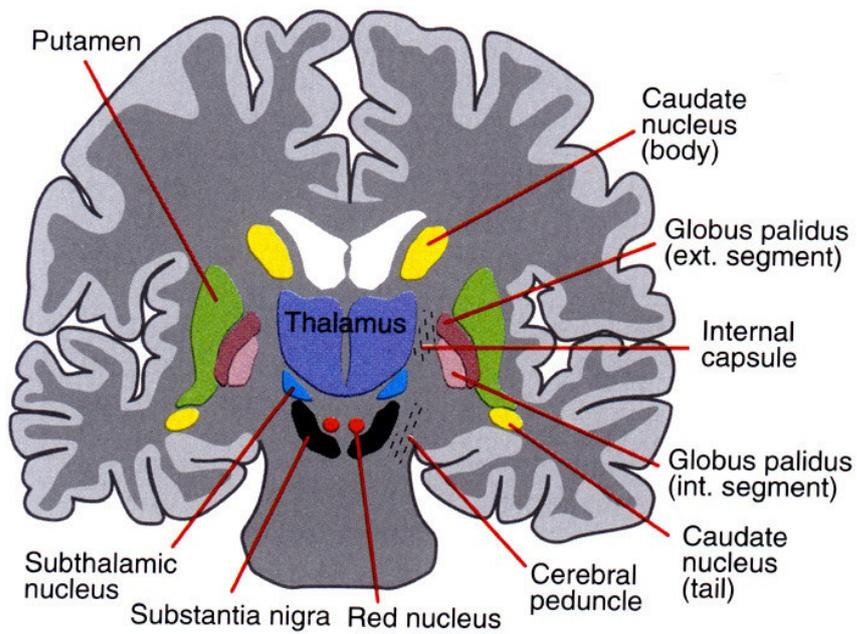


Image 2 Noyaux gris

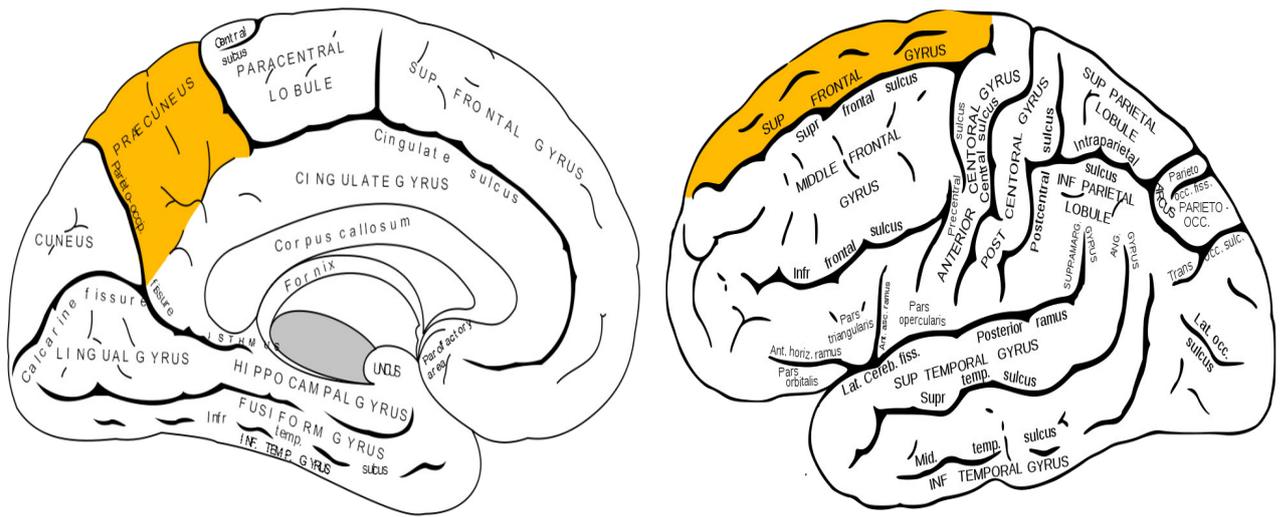


Image 3 Vues médiale et latérale du Cerveau

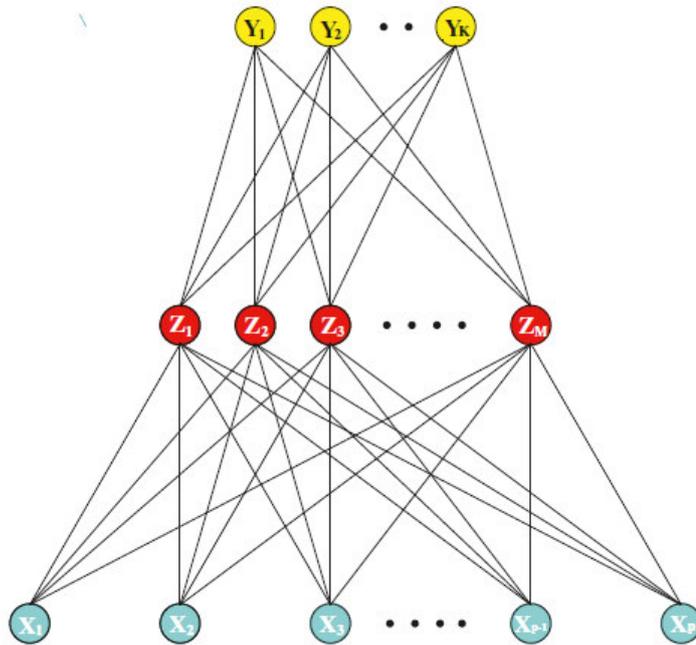


Figure 2 Modèle du perceptron multicouche

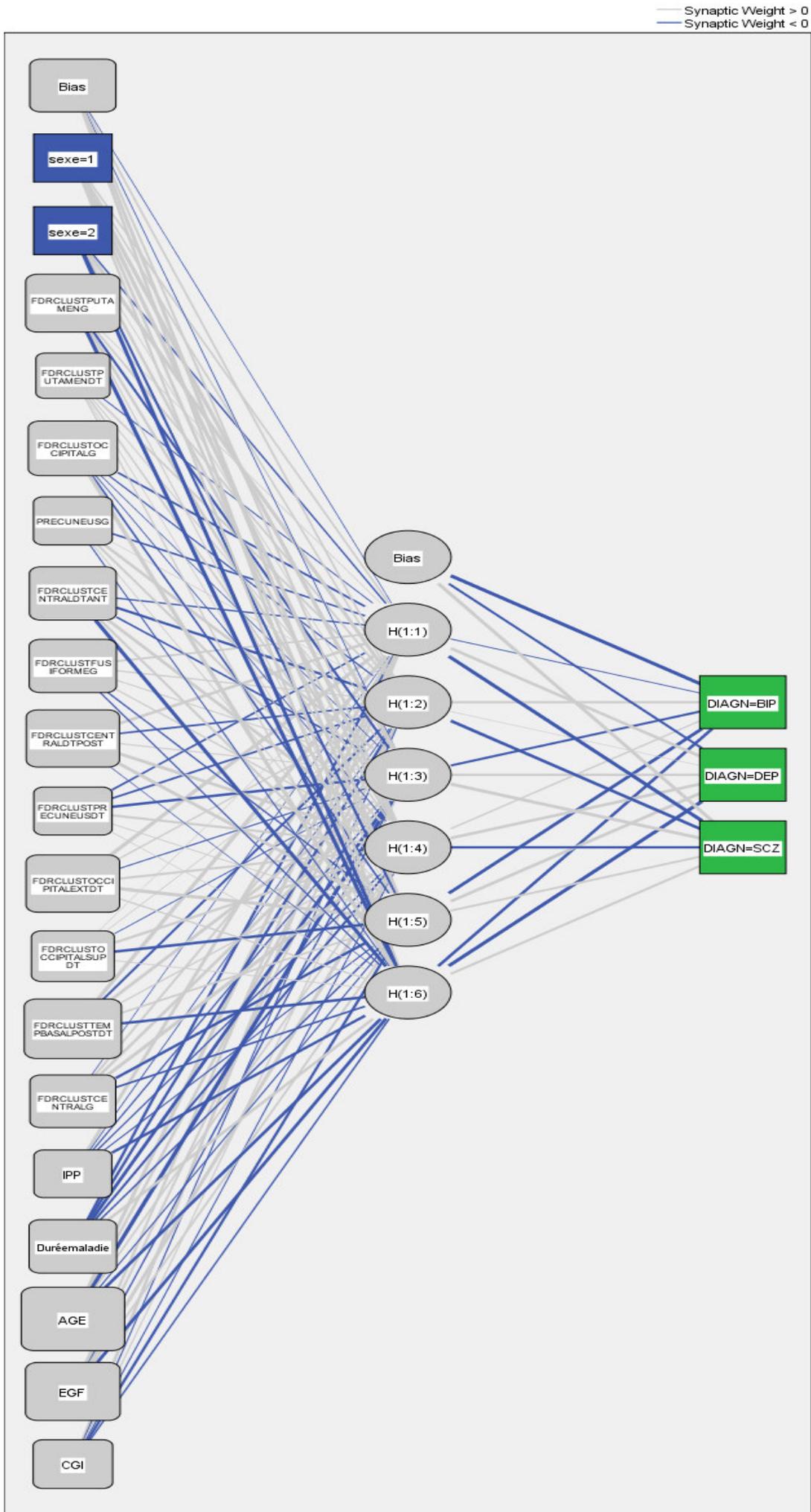


Figure 3 Modèle réseau de neurone à 1couche

|                          | Moyenne | Déviation standard |
|--------------------------|---------|--------------------|
| <b>Nbr de sujets</b>     | N=512   |                    |
| <b>Sexe (masculin)</b>   | 56%     |                    |
| <b>Age</b>               | 42ans   | 15.04              |
| <b>Durée d'évolution</b> | 14ans   | 11.43              |
| <b>CGI</b>               | 4/7     | 1.24               |
| <b>EGF</b>               | 53/100  | 11,43              |

Tableau 1 Caractéristiques sociodémographiques de la population générale

|   | Moyenne | Déviation standard |
|---|---------|--------------------|
| <i>Données socio démographiques</i>     |         |                    |
| <b>Nbr de sujets</b>                    | N=174   |                    |
| <b>Sexe (masculin)</b>                  | 34%     |                    |
| <b>Age</b>                              | 50ans   | 14,58              |
| <b>Durée d'évolution</b>                | 15 ans  | 13,36              |
| <b>Age de début</b>                     | 35ans   | 14,50              |
| <b>Niveau d'éducation (BAC ou plus)</b> | 62%     | 0,49               |
| <i>Données cliniques</i>                |         |                    |
| <b>Hamilton</b>                         | 16.22   | 8.6                |
| <b>Beck21</b>                           | 22.9    | 12.3               |
| <b>MADRS</b>                            | 20.39   | 12.28              |
| <b>CGI</b>                              | 4       | 1.31               |
| <b>Qualité de vie</b>                   | 16.9    | 5.15               |
| <b>EGF</b>                              | 57      | 16.19              |
| <i>Traitements</i>                      |         |                    |
| <b>ISRS/ISRSNA</b>                      | 76%     |                    |
| <b>Tricyclique</b>                      | 3%      |                    |

Tableau 2 Caractéristiques sociodémographiques de la population dépressive

|                                  | moyenne           | Déviati<br>standard |
|----------------------------------|-------------------|---------------------|
| <b>Données démographiques</b>    |                   |                     |
| Nbr de sujets                    | N=287             |                     |
| Sexe (masculin)                  | 72%               |                     |
| Age                              | 36ans             | 11.96               |
| Durée d'évolution                | 13ans             | 9 .92               |
| Age de début                     | 22ans et<br>6mois | 7.8                 |
| Niveau d'éducation (BAC ou plus) | 58%               | 0.49                |
| <b>Données cliniques</b>         |                   |                     |
| Rémission                        | 14%               | 0,35                |
| PANSS tot                        | 73,90             | 20,34               |
| PANSS pos                        | 15,55             | 6,13                |
| PANSS neg                        | 20,87             | 7,18                |
| PANSS gen                        | 37,52             | 10,26               |
| Calgary                          | 6,41              | 7,76                |
| CGI                              | 4                 | 1,12                |
| EGF                              | 50                | 15.12               |
| <b>Traitement</b>                |                   |                     |
| AP2G                             | 90%               | 0,3                 |
| Clozapine                        | 24%               | 0,43                |

Tableau 3 Caractéristiques sociodémographiques de la population schizophrène

|                                     | Moyenne | Déviation standard |
|-------------------------------------|---------|--------------------|
| <b>Données socio-démographiques</b> |         |                    |
| <b>Nbr de sujets</b>                | 51      |                    |
| <b>Sexe (masculin)</b>              | 35%     |                    |
| <b>Age</b>                          | 49ans   | 15,03              |
| <b>Durée d'évolution</b>            | 18ans   | 11,38              |
| <b>Age de début</b>                 | 31ans   | 15,41              |
| <b>Niveau d'éducation</b>           | 67%     | 0,47               |
| <b>(BAC)</b>                        |         |                    |
| <b>Données cliniques</b>            |         |                    |
| <b>BECK</b>                         | 18,55   | 14                 |
| <b>Qualité de vie</b>               | 16,63   | 5,58               |
| <b>EGF</b>                          | 57      | 15.66              |
| <b>CGI</b>                          | 4       | 1.22               |
| <b>Traitements</b>                  |         |                    |
| <b>Thymorégulateurs</b>             | 65%     | 0,48               |
| <b>antidépresseurs</b>              | 78%     | 0,41               |

Tableau 4 Caractéristiques sociodémographique de la population bipolaire

| CLUSTER                | Région principale | Nombre de Voxels | Coordonnées    | Intensité maximale | Structures associées et nombre de voxels correspondant |
|------------------------|-------------------|------------------|----------------|--------------------|--|
| <b>1 :</b>             | Cortex associatif | 461              | -12 ; -56 ; -4 | 10.1141            | 277 Culmen   |
| <b>L I N G U A L A</b> |                   |                  |                |                    | 277 Cerebellum Anterior Lobe                           |
|                        |                   |                  |                |                    | 217 Left Cerebellum                                    |
|                        |                   |                  |                |                    | 201 Lingual_L (aal)                                    |
|                        |                   |                  |                |                    | 159 Left Cerebrum                                      |
|                        |                   |                  |                |                    | 138 Cerebelum_4_5_L (aal)                              |
|                        |                   |                  |                |                    | 126 Occipital Lobe                                     |
|                        |                   |                  |                |                    | 116 Lingual Gyrus                                      |
|                        |                   |                  |                |                    | 91 Gray Matter   |
|                        |                   |                  |                |                    | 71 Right Cerebellum                                    |
|                        |                   |                  |                |                    | 63 brodmann area 19                                    |
|                        |                   |                  |                |                    | 53 White Matter  |
|                        |                   |                  |                |                    | 43 Vermis_4_5 (aal)                                    |
|                        |                   |                  |                |                    | 35 Fusiform_L (aal)                                    |
|                        |                   |                  |                |                    | 35 Limbic Lobe   |
|                        |                   |                  |                |                    | 34 Cerebelum_4_5_R (aal)                               |
|                        |                   |                  |                |                    | 30 Parahippocampa Gyrus                                |
| <b>Gch</b>             |                   |                  |                |                    |  |

|  |  |      |                 |         |   |
|--|--|------|-----------------|---------|---|
|  |  |      |                 |         | 13 brodmann area 18<br>11 Declive<br>11 Cerebellum Posterior Lobe<br>7 Lingual_R (aal)<br>5 Sub-Gyral<br>4 brodmann area 36<br>2 brodmann area 37<br>2 Right Cerebrum<br>1 Cerebelum_6_L (aal)<br>1 Cerebelum_6_R (aal)<br>1 Vermis_6 (aal)           |
| <b>2 :</b>   | Gyrus<br>temporal<br>gauche<br>(fusiforme) | 68   | -38 ; -44 ; -14 | 8.2571  | 68 Left Cerebrum<br>60 White Matter<br>49 Temporal Lobe<br>35 Fusiform Gyrus<br>30 Fusiform_L (aal)<br>30 Temporal_Inf_L (aal)<br>27 Sub-Gyral<br>13 Occipital Lobe<br>8 brodmann area 37<br>8 Gray Matter<br>6 Limbic Lobe<br>6 Parahippocampa Gyrus |
| <b>F<br/>U<br/>S<br/>I<br/>F<br/>O<br/>R<br/>M<br/>E</b> |  |      |                 |         |   |
| <b>Gch</b>   |  |      |                 |         |   |
| <b>3 :</b>   | Putamen<br>droit                           | 1328 | 32 ; -14 ; 2    | 15.3824 | 1328 Right Cerebrum<br>1320 Sub-lobar<br>799 Putamen_R (aal)<br>666 White Matter<br>662 Gray Matter<br>513 Lentiform Nucleus<br>500 Putamen<br>495 Extra-Nuclear<br>181 Insula<br>175 Insula_R (aal)<br>126 Claustrum                                 |
| <b>P<br/>U<br/>T<br/>A<br/>M<br/>E<br/>N</b>             |  |      |                 |         |   |

|            |                   |      |               |         |                            |
|------------|-------------------|------|---------------|---------|----------------------------|
| <b>Drt</b> |                   |      |               |         | 94 Pallidum_R (aal)        |
|            |                   |      |               |         | 33 Caudate_R (aal)         |
|            |                   |      |               |         | 17 brodmann area 13        |
|            |                   |      |               |         | 13 Lateral Globus Pallidus |
|            |                   |      |               |         | 8 Frontal Lobe             |
|            |                   |      |               |         | 8 Sub-Gyral                |
|            |                   |      |               |         | 5 Temporal_Sup_R (aal)     |
|            |                   |      |               |         | 4 Caudate Head             |
|            |                   |      |               |         | 4 Caudate                  |
|            |                   |      |               |         | 1 brodmann area 47         |
| <b>4</b>   | Lobe<br>occipital | 2351 | -14 ; -84 ; 6 | 14.4734 | 1802 Occipital Lobe        |
| <b>P</b>   |                   |      |               |         | 1405 Cuneus                |
| <b>R</b>   |                   |      |               |         | 1260 Left Cerebrum         |
| <b>E</b>   |                   |      |               |         | 1034 White Matter          |
| <b>C</b>   |                   |      |               |         | 981 Gray Matter            |
| <b>U</b>   |                   |      |               |         | 971 Right Cerebrum         |
| <b>N</b>   |                   |      |               |         | 563 Cuneus_L (aal)         |
| <b>E</b>   |                   |      |               |         | 495 Precuneus              |
| <b>U</b>   |                   |      |               |         | 358 Calcarine_R (aal)      |
| <b>S</b>   |                   |      |               |         | 337 brodmann area 18       |
| <b>Gch</b> |                   |      |               |         | 316 Cuneus_R (aal)         |
|            |                   |      |               |         | 297 Parietal Lobe          |
|            |                   |      |               |         | 285 Calcarine_L (aal)      |
|            |                   |      |               |         | 279 Occipital_Sup_L (aal)  |
|            |                   |      |               |         | 217 Precuneus_R (aal)      |
|            |                   |      |               |         | 205 brodmann area 31       |
|            |                   |      |               |         | 205 brodmann area 19       |
|            |                   |      |               |         | 146 Lingual Gyrus          |
|            |                   |      |               |         | 127 Limbic Lobe            |
|            |                   |      |               |         | 126 Lingual_L (aal)        |
|            |                   |      |               |         | 110 brodmann area 17       |
|            |                   |      |               |         | 85 Posterior Cingulate     |
|            |                   |      |               |         | 47 brodmann area 7         |
|            |                   |      |               |         | 40 Cingulate Gyrus         |
|            |                   |      |               |         | 37 Parietal_Sup_L (aal)    |
|            |                   |      |               |         | 35 Sub-Gyral               |
|            |                   |      |               |         | 33 brodmann area 30        |
|            |                   |      |               |         | 33 Inter-Hemispheric       |
|            |                   |      |               |         | 29 brodmann area 23        |
|            |                   |      |               |         | 24 Occipital_Inf_L (aal)   |
|            |                   |      |               |         | 21 Middle Occipital Gyrus  |
|            |                   |      |               |         | 15 Precuneus_L (aal)       |
|            |                   |      |               |         | 14 Fusiform_L (aal)        |
|            |                   |      |               |         | 5 Occipital_Sup_R (aal)    |
|            |                   |      |               |         | 4 Cingulum_Post_R (aal)    |
|            |                   |      |               |         | 3 Occipital_Mid_L (aal)    |
|            |                   |      |               |         | 2 Temporal Lobe            |
|            |                   |      |               |         | 1 Cingulum_Mid_R (aal)     |
|            |                   |      |               |         | 1 Lingual_R (aal)          |

|   |                            |     |               |         |   |
|---|----------------------------|-----|---------------|---------|---|
| <b>5</b>  | Putamen G                  | 966 | -28 ; -6 ; 6  | 15.7802 | 966 Left Cerebrum<br>825 Sub-lobar<br>531 White Matter<br>433 Gray Matter<br>430 Putamen_L (aal)<br>316 Lentiform Nucleus<br>316 Putamen<br>286 Extra-Nuclear<br>156 Insula_L (aal)<br>141 Insula<br>93 Frontal Lobe<br>80 Rolandic_Oper_L (aal)<br>71 Caudate_L (aal)<br>61 Sub-Gyral<br>60 Postcentral_L (aal)<br>57 Claustrum<br>50 Precentral Gyrus<br>43 Parietal Lobe<br>28 Caudate Head<br>28 Caudate<br>26 brodmann area 13<br>26 Pallidum_L (aal)<br>20 Postcentral Gyrus<br>6 brodmann area 6<br>6 Precentral_L (aal)<br>5 Limbic Lobe<br>5 Anterior Cingulate<br>2 Cerebro-Spinal Fluid<br>2 Lateral Ventricle |
| <b>P<br/>U<br/>T<br/>A<br/>M<br/>E<br/>N<br/><br/>Gch</b> |                            |     |               |         |   |
| <b>6</b>  | Lobe<br>occipital<br>droit | 171 | 40 ; -68 ; -2 | 8.4111  | 171 Right Cerebrum<br>157 White Matter<br>107 Occipital Lobe<br>82 Occipital_Mid_R (aal)<br>64 Middle Occipital Gyrus<br>64 Temporal Lobe<br>60 Middle Temporal Gyrus<br>36 Sub-Gyral<br>22 Temporal_Mid_R (aal)<br>13 Gray Matter<br>11 Inferior Temporal Gyrus<br>10 Temporal_Inf_R (aal)<br>9 brodmann area 37<br>7 Occipital_Inf_R (aal)<br>2 Fusiform_R (aal)<br>2 brodmann area 19<br>1 brodmann area 39  |
| <b>O<br/>C<br/>C<br/>I<br/>P<br/>I<br/>T<br/>A</b>        |                            |     |               |         |   |



|  |                            |     |               |         |  |
|--|----------------------------|-----|---------------|---------|--|
| <b>Gch</b>   |                            |     |               |         | 4 Sub-Gyral<br>1 Parietal_Inf_L (aal)  |
| <b>9</b><br><b>C</b><br><b>E</b><br><b>N</b><br><b>T</b><br><b>R</b><br><b>A</b><br><b>L</b><br><br><b>Drt</b><br><b>Post</b>          | Cortex<br>moteur drt       | 125 | 32 ; -20 ; 40 | 9.3191  | 125 Right Cerebrum<br>92 Frontal Lobe<br>80 White Matter<br>67 Precentral Gyrus<br>54 Postcentral_R (aal)<br>47 Precentral_R (aal)<br>44 Gray Matter<br>33 Parietal Lobe<br>31 Postcentral Gyrus<br>28 brodmann area 4<br>26 Sub-Gyral<br>16 brodmann area 3<br>1 Middle Frontal Gyrus   |
| <b>10</b><br><b>P</b><br><b>R</b><br><b>E</b><br><b>C</b><br><b>U</b><br><b>N</b><br><b>E</b><br><b>U</b><br><b>S</b><br><br><b>Dt</b> | Cortex<br>moteur drt       | 373 | 8 ; -30 ; 56  | 9 .2921 | 373 Right Cerebrum<br>347 Frontal Lobe<br>223 White Matter<br>197 Paracentral_Lobule_R (aal)<br>163 Paracentral Lobule<br>153 Medial Frontal Gyrus<br>136 Gray Matter<br>94 Supp_Motor_Area_R (aal)<br>92 brodmann area 6<br>45 Sub-Gyral<br>P27 brodmann area 5<br>22 Cingulum_Mid_R (aal)<br>18 Parietal Lobe<br>15 Postcentral_R (aal)<br>8 Cingulate Gyrus<br>8 Limbic Lobe<br>5 Precuneus_R (aal)<br>5 Precentral_R (aal)<br>4 Precuneus<br>4 brodmann area 31<br>4 brodmann area 40<br>3 brodmann area 24<br>3 brodmann area 4<br>2 brodmann area 7<br>1 brodmann area 3 |
| <b>11</b><br><b>C</b><br><b>E</b><br><b>N</b><br><b>T</b><br><br><b>Drt</b>  | Cortex<br>premoteur<br>drt | 89  | 24 ; -12 ; 50 | 10.5467 | 89 Right Cerebrum<br>89 Frontal Lobe<br>55 White Matter<br>41 Middle Frontal Gyrus<br>32 brodmann area 6<br>32 Gray Matter<br>26 Sub-Gyral<br>22 Precentral Gyrus<br>16 Precentral_R (aal)   |

|            |          |    |               |        |                             |
|------------|----------|----|---------------|--------|-----------------------------|
| <b>Ant</b> |          |    |               |        | 12 Frontal_Sup_R (aal)      |
| <b>12</b>  | Lobe     | 87 | 22 ; -72 ; 60 | 8.3242 | 86 Parietal_Sup_R (aal)     |
| <b>O</b>   | pariétal |    |               |        | 26 Right Cerebrum           |
| <b>C</b>   |          |    |               |        | 26 Superior Parietal Lobule |
| <b>C</b>   |          |    |               |        | 26 Parietal Lobe            |
| <b>S</b>   |          |    |               |        | 22 brodmann area 7          |
| <b>U</b>   |          |    |               |        | 22 Gray Matter              |
| <b>P</b>   |          |    |               |        | 1 Precuneus_R (aal)         |
| <b>D</b>   |          |    |               |        | 1 White Matter              |

**Tableau 5 Les 12 clusters de perfusion discriminants**

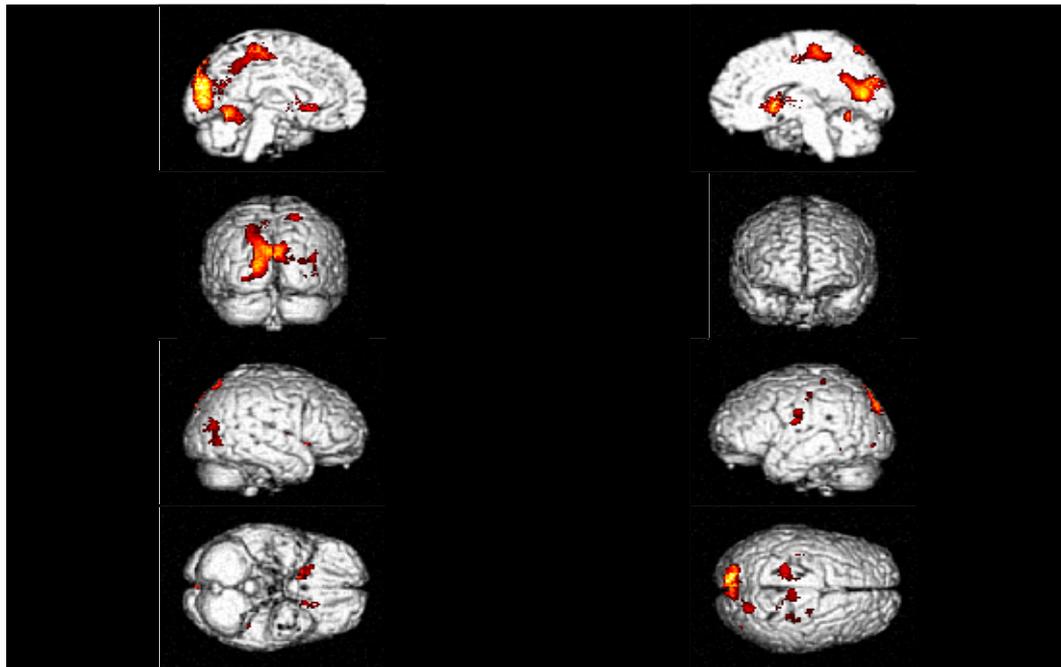
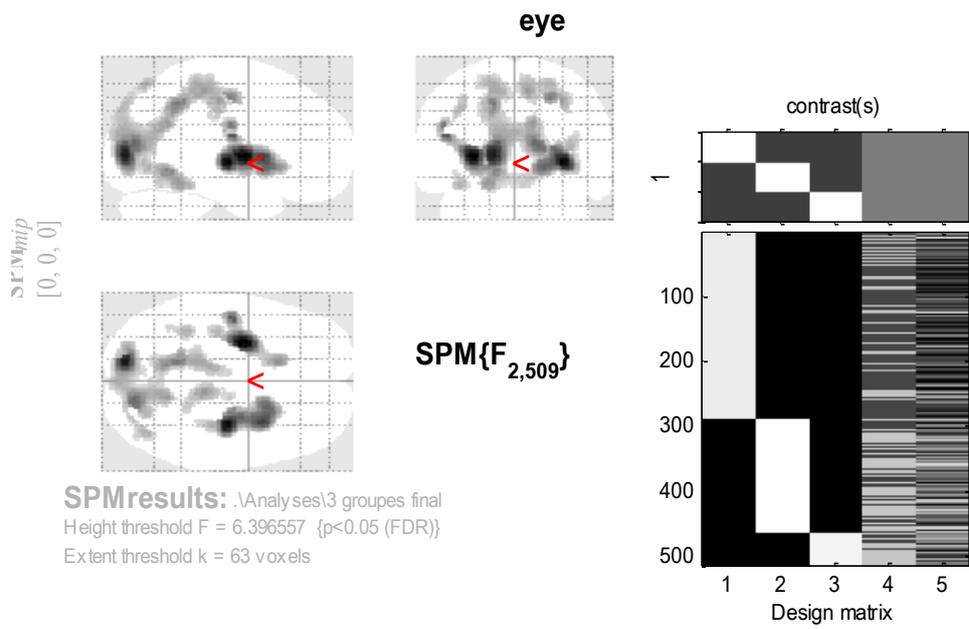


Image 4 12CLUSTERS DE CLASSIFICATION, EN SPECT VUE 3D

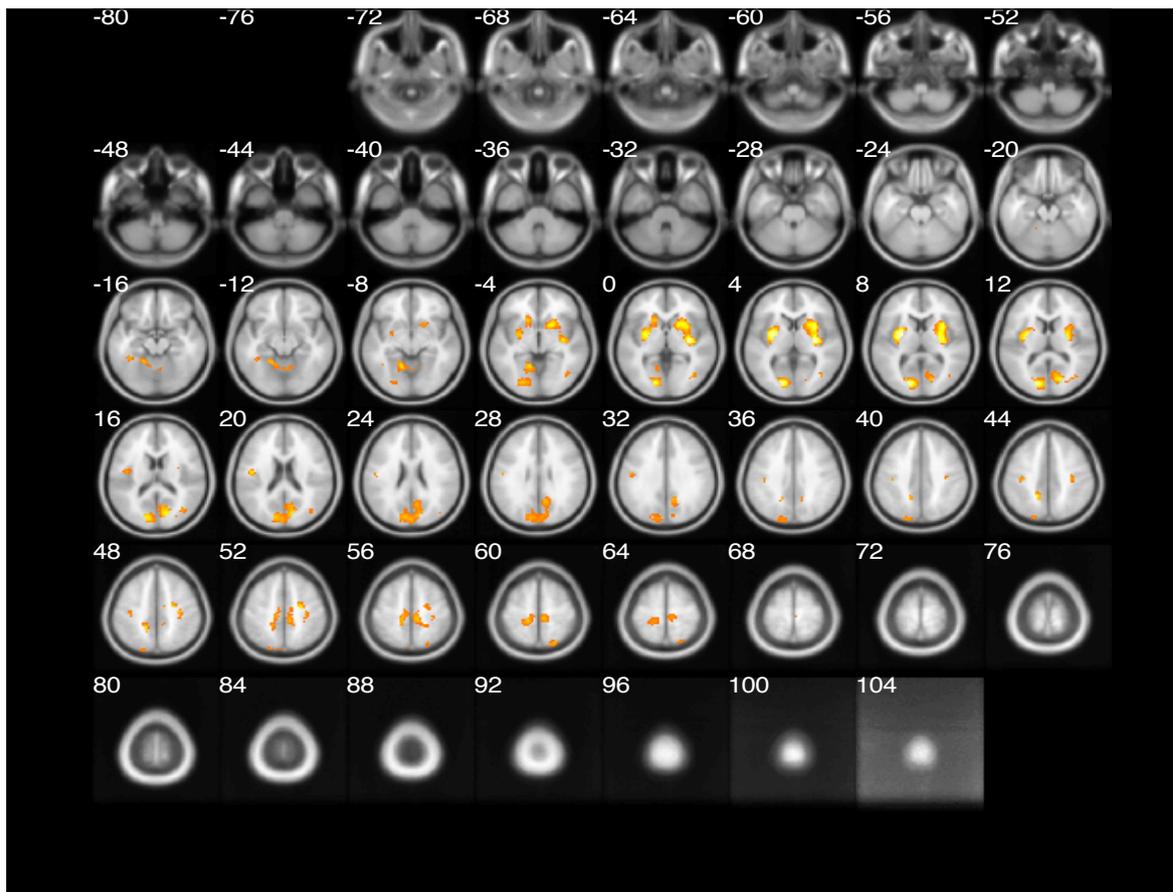


Image 5 12 CLUSTER DE CLASSIFICATION EN SPECT COUPE AXIALE

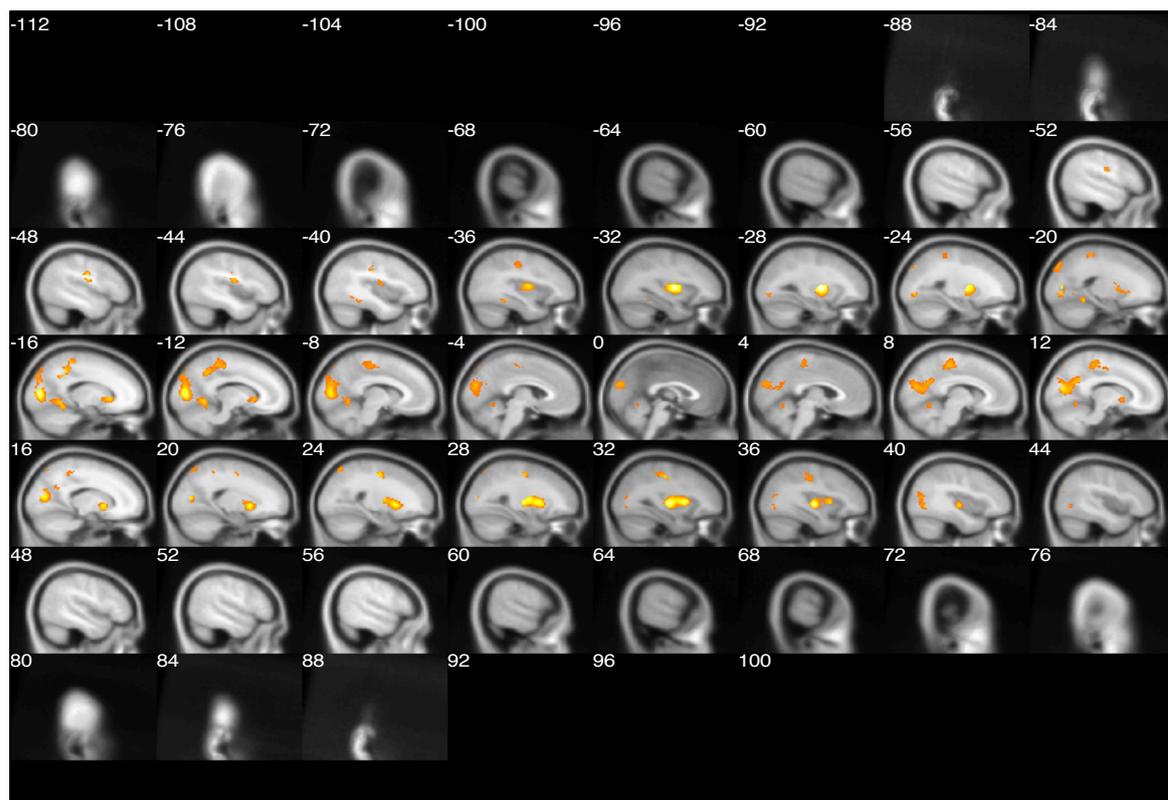


Image 6 12 CLUSTER DE CLASSIFICATION EN SPECT COUPE SAGITALE

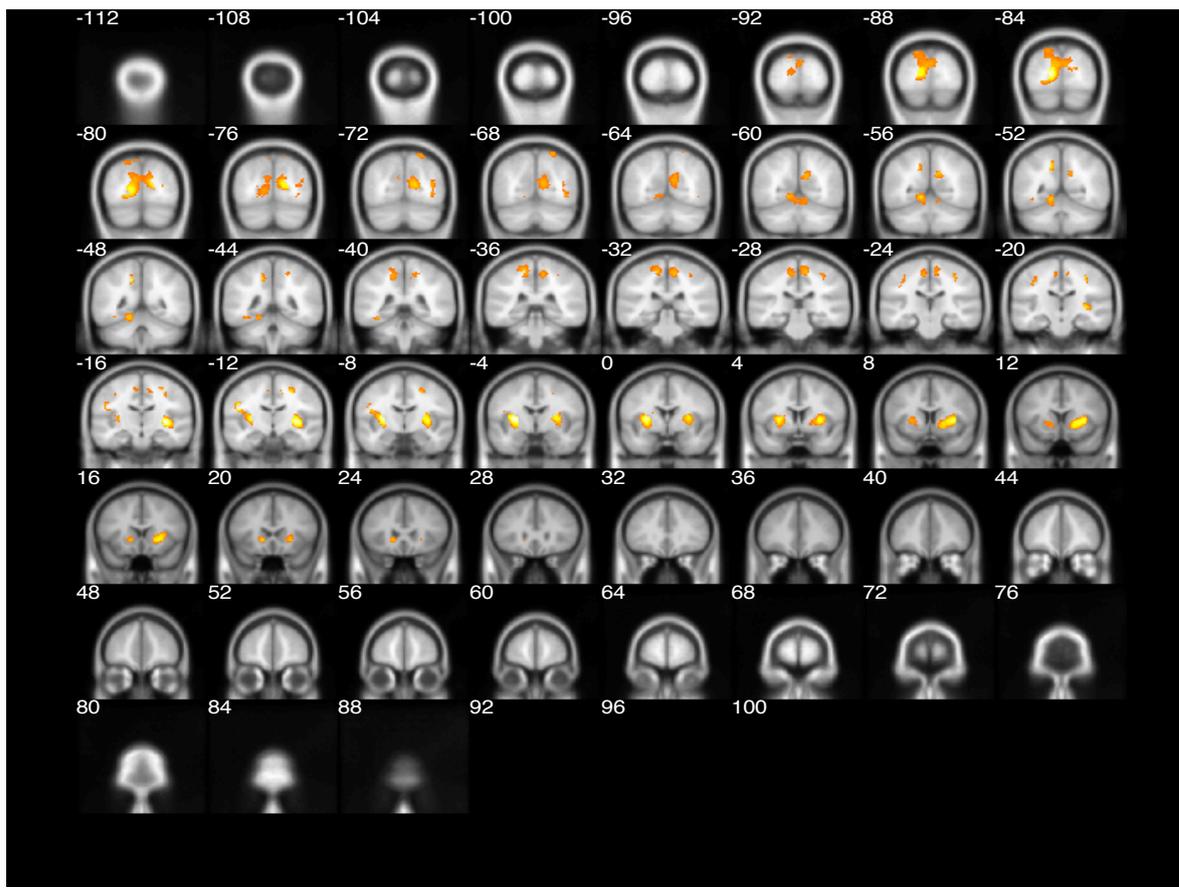


Image 7 12CLUSTER DE CLASSIFICATION EN SPECT COUPE CORONALE

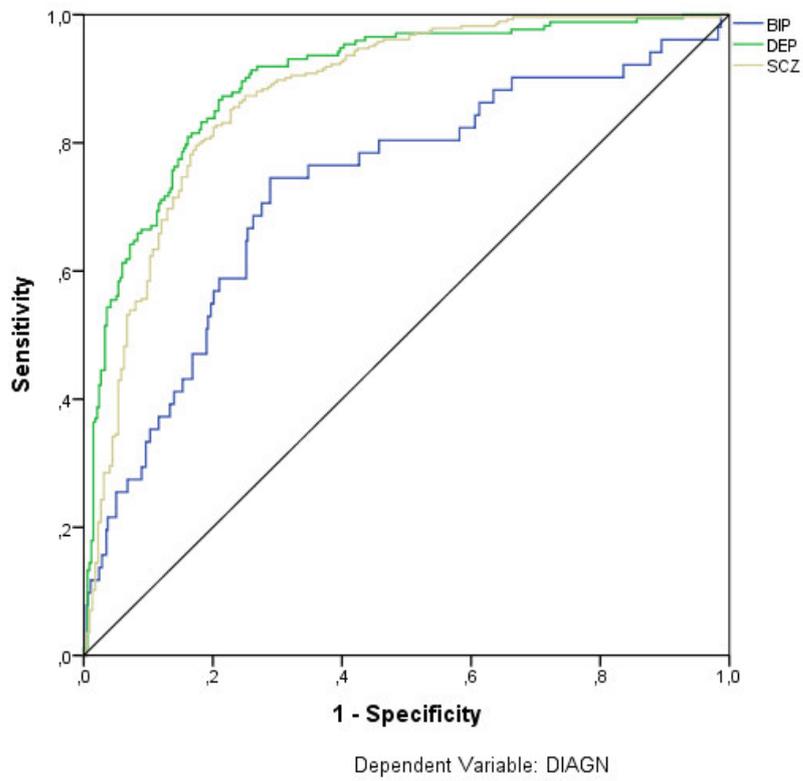


Figure 3 Courbe ROC

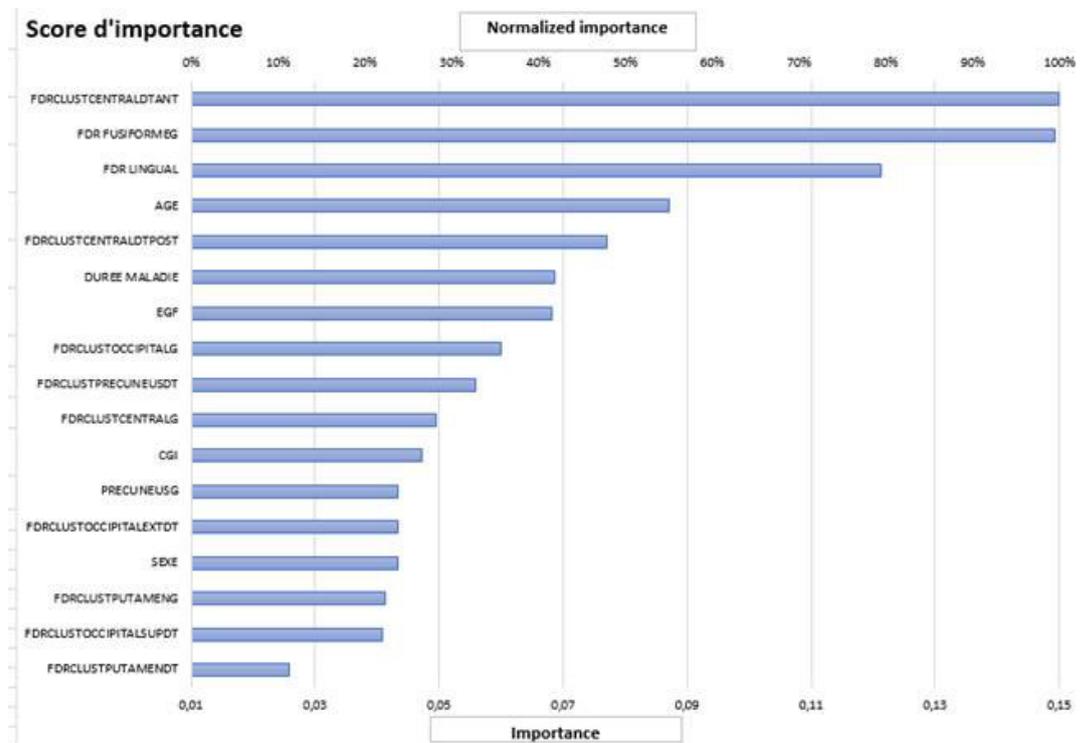


Figure 4 Importance des différentes variables

| Variables              | Importance | Normalized Importance |
|------------------------|------------|-----------------------|
| sexe                   | .033       | 23.8%                 |
| FDRCLUSTPUTAMENG       | .031       | 22.3%                 |
| FDRCLUSTPUTAMENDT      | .016       | 11.3%                 |
| FDRCLUSTOCCIPITALG     | .050       | 35.7%                 |
| PRECUNEUSG             | .033       | 23.9%                 |
| FDRCLUSTCENTRALDTANT   | .140       | 100.0%                |
| FDRCLUSTLINGUAL G      | .111       | 79.4%                 |
| FDRCLUSTCENTRALDTPPOST | .067       | 47.9%                 |
| FDRCLUSTPRECUNEUSDT    | .046       | 32.7%                 |
| FDRCLUSTOCCIPITALEXTDT | .033       | 23.8%                 |
| FDRCLUSTOCCIPITALSUPDT | .031       | 22.0%                 |
| FDRCLUSTFUSIFORMEG     | .139       | 99.4%                 |
| FDRCLUSTCENTRALG       | .039       | 28.2%                 |
| Durée maladie          | .059       | 41.9%                 |
| AGE                    | .077       | 55.0%                 |
| EGF                    | .058       | 41.6%                 |
| CGI                    | .037       | 26.6%                 |

Tableau 6 Importance des variables indépendante

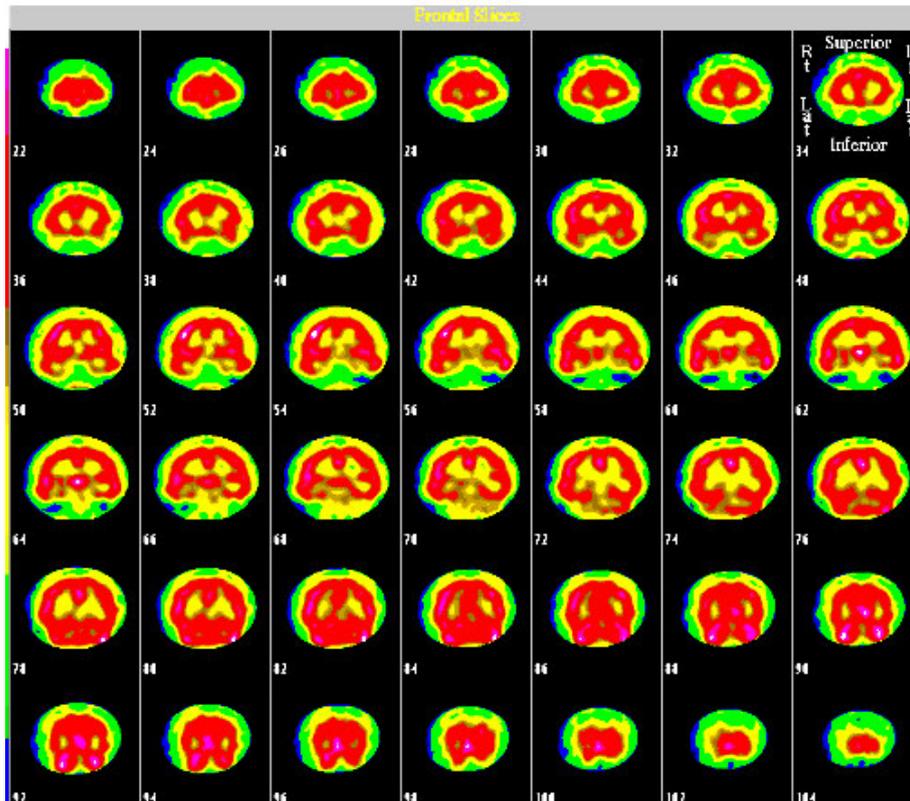


Image 8 Cas Clinique n°1 Coupe Frontale

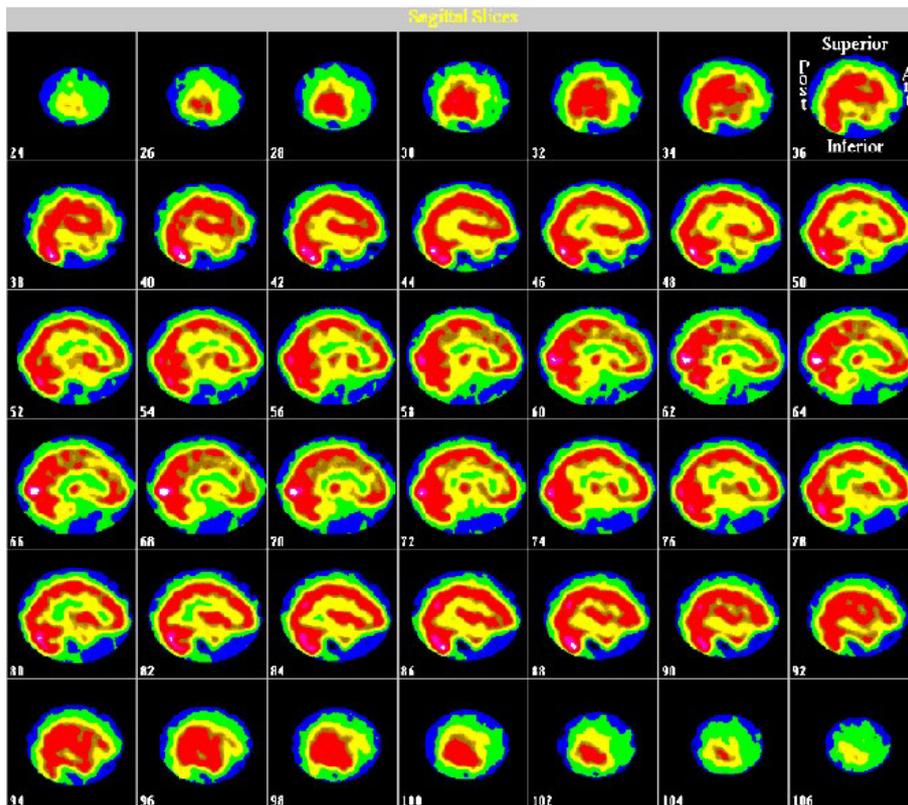


Image 9 Cas clinique n°2 SPECT coupe sagitale

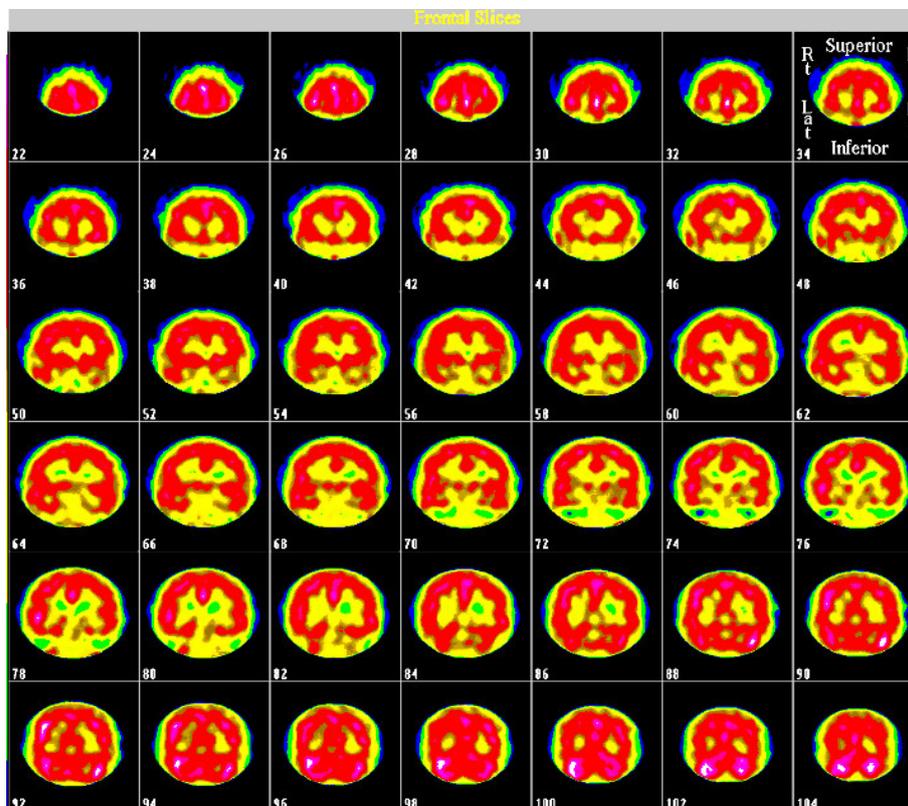


Image 10 Cas clinique n°3 SPECT coupe Frontale

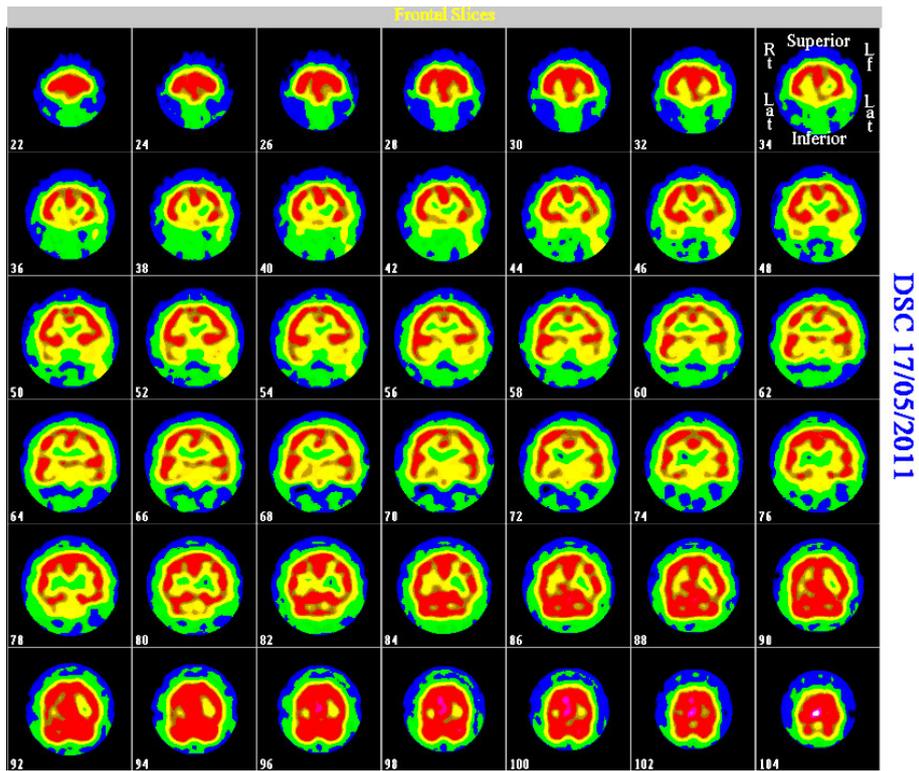


Image 11 Cas clinique n°4 SPECT coupe frontale

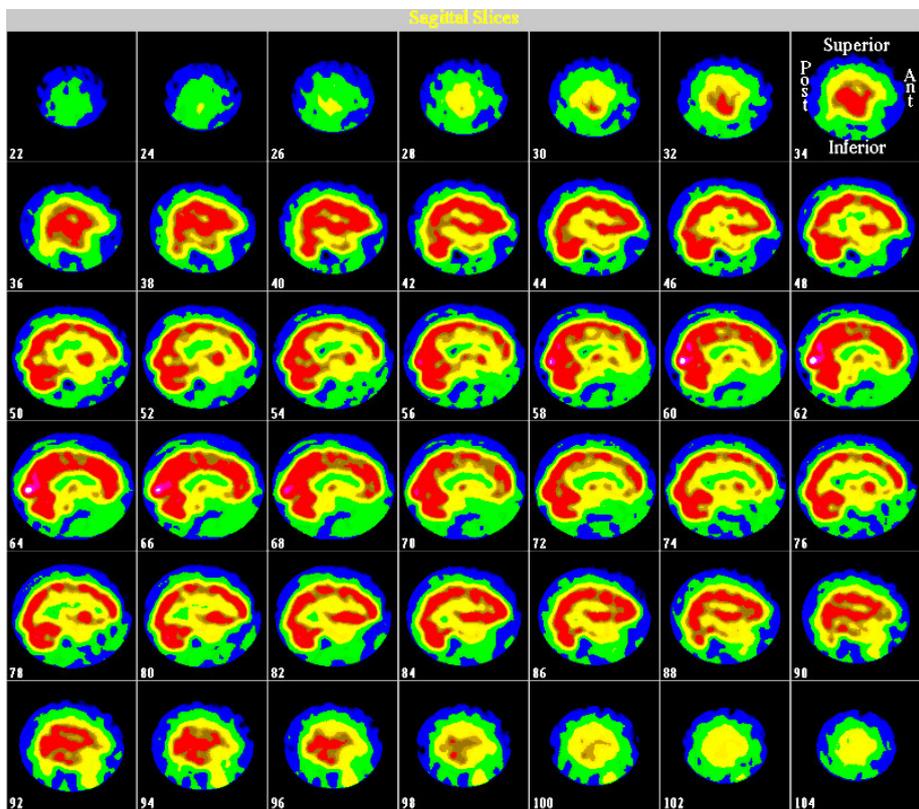


Image 12 Cas clinique n°4 SPECT coupe sagitale



## **IX. ANNEXE**

DSM IV-TR

### **Critères d'un épisode dépressif majeur**

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

*N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.*

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., pleure). *N.B. : Eventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.*
  2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
  3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. *N.B.: Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.*
  4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
  6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
  7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
  8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
  9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
  - 10.
- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
- C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).

- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

### **Trouble dépressif majeur, Épisode isolé**

- A. Présence d'un Épisode dépressif majeur  
B. L'Épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliqué par un Trouble schizo-affectif et n'est pas surajouté à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme, un Trouble délirant, ou un Trouble psychotique non spécifié.  
C. Il n'y a jamais eu d'Épisode maniaque, d'Épisode mixte, ou d'Épisode hypomaniaque.

*N.-B. : Cette règle d'exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes d'allure maniaque, mixte, ou hypomaniaque ont été induits par une substance ou par un traitement, ou s'ils sont dus aux effets physiologiques directs d'une affection médicale générale.*

Si tous les critères sont actuellement remplis pour un Épisode dépressif majeur, *spécifier* son statut clinique actuel et/ou ses caractéristiques :

- Léger,
- Moyen,
- Sévère sans caractéristiques psychotiques,
- Sévère avec caractéristiques psychotiques
- Chronique Avec caractéristiques catatoniques
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec début lors du post-partum

Si tous les critères pour un Épisode dépressif majeur ne sont pas actuellement remplis, *spécifier* le statut clinique actuel du Trouble dépressif majeur ou les caractéristiques de l'épisode le plus récent :

- En rémission partielle/En rémission complète
- Chronique
- Avec caractéristiques catatoniques
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec début lors du post-partum

## Critères d'un Épisode maniaque

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité suffisante :
  1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur
  2. Réduction du besoin de sommeil (p. ex., le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil)
  3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment
  4. Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent
  5. Distractibilité (p. ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimulus extérieurs sans importance ou insignifiants) (6)
  6. augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice (7)
  7. engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables)
- C. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un Épisode mixte (voir p. 418).
- D. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.
- E. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie).

*N.-B. : Des épisodes d'allure maniaque clairement secondaires à un traitement anti-dépresseur somatique (p. ex., médicament, psychothérapie, photothérapie) ne doivent pas être pris en compte pour le diagnostic de Trouble bipolaire I.*

## Critères d'un Épisode mixte

- A. Les critères sont réunis à la fois pour un Épisode maniaque et pour un Épisode dépressif majeur (à l'exception du critère de durée), et cela presque tous les jours pendant au moins une semaine.
- B. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou il existe des caractéristiques psychotiques.

- C. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie).

*N.-B. : Des Épisodes (l'allure mixte clairement secondaires à un traitement antidépresseur somatique (médicament, sismothérapie, photothérapie) ne doivent pas être pris en compte pour le diagnostic de Trouble bipolaire 1.*

### **Critères d'un Épisode hypomaniaque**

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon persistante, expansive ou irritable, clairement différente de l'humeur non dépressive habituelle, et ce tous les jours pendant au moins 4 jours.
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 des symptômes suivants (quatre si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité significative :
1. augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur
  2. réduction du besoin de sommeil (p. ex., le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil)
  3. plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment
  4. fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
  5. Distractibilité (p. ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimulus extérieurs sans importance ou insignifiants).
  6. augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
  7. engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex. la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables)
- C. L'épisode s'accompagne *de* modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.
- D. La perturbation de l'humeur et la modification du fonctionnement sont manifestes pour les autres.
- E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter l'hospitalisation, et il n'existe pas de caractéristiques psychotiques.
- F. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., substance donnant lieu à abus, médicament, ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie).

*N.B. : Des épisodes l'allure hypomaniaque clairement secondaires à un traitement antidépresseur somatique (médicament, sismothérapie, photothérapie) ne doivent pas être pris en compte pour le diagnostic de Trouble bipolaire II.*

## Trouble bipolaire I, Episode maniaque isolé

- A. Présence d'un seul Episode maniaque et aucun antécédent d'épisode dépressif majeur.

*N.-B. La récurrence est définie soit par le changement de polarité d'une dépression, soit par l'existence d'un intervalle d'au moins 2 mois sans symptômes maniaques.*

- B. L'Episode maniaque n'est pas mieux expliqué par un Trouble schizo-affectif et n'est pas surajouté à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme, un Trouble délirant, ou un Trouble psychotique non spécifié.

*Spécifier :*

**Mixte** : si les symptômes remplissent les critères d'un Episode mixte

Si tous les critères sont actuellement remplis pour un Episode maniaque, mixte ou un Episode dépressif majeur, *spécifier* sa forme clinique actuelle et/ou ses caractéristiques: Léger, moyen ou sévère sans caractéristiques psychotiques/ sévère  
Avec caractéristiques psychotiques  
Avec caractéristiques catatoniques  
Avec début lors du post-partum

Si tous les critères ne sont actuellement pas remplis pour un Episode maniaque, mixte ou un Episode dépressif majeur, *spécifier* la forme clinique actuelle du Trouble bipolaire I ou les caractéristiques de l'épisode le plus récent :

En rémission partielle, en rémission complète

Avec caractéristiques catatoniques

Avec début lors du post-partum

## Trouble bipolaire I, Episode le plus récent hypomaniaque

- A. Episode hypomaniaque actuel (où l'épisode le plus récent est un Episode hypomaniaque).
- B. Au moins un antécédent d'Episode maniaque ou d'Episode mixte.
- C. Les symptômes thymiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les épisodes thymiques évoqués aux critères A et B ne sont pas mieux expliqués par un Trouble schizo-affectif et ils ne sont pas surajoutés à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme, un Trouble délirant, ou un Trouble psychotique non spécifié.

*Spécifier :*

**Les spécifications de l'évolution longitudinale (avec ou sans guérison entre les épisodes)**

**Avec caractère saisonnier** (ne s'applique qu'à l'évolution des Épisodes dépressifs majeurs)  
**Avec cycles rapides**

### **Trouble bipolaire I, Episode le plus récent maniaque**

- A. Épisode maniaque actuel (où l'épisode le plus récent est un Épisode maniaque).
- B. Au moins un antécédent d'Épisode dépressif majeur, d'Épisode maniaque ou d'Épisode mixte.
- C. Les épisodes thymiques évoqués aux critères A et B ne sont pas mieux expliqués par un Trouble schizo-affectif et ils ne sont pas surajoutés à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme, un Trouble délirant, ou un Trouble psychotique non spécifié.

Si tous les critères sont actuellement remplis pour un Épisode maniaque, *spécifier* sa forme clinique actuelle et/ou ses caractéristiques : Léger, moyen ou sévère sans caractéristiques psychotiques/ sévère avec caractéristiques psychotiques  
Avec caractéristiques catatoniques ;  
Avec début lors du post-partum.

Si tous les critères ne sont actuellement pas remplis pour un Épisode maniaque, *spécifier* la forme clinique actuelle du Trouble bipolaire I et/ou les caractéristiques de l'Épisode maniaque le plus récent : En rémission partielle, en rémission complète  
Avec caractéristiques catatoniques  
Avec début lors du post-partum

*Spécifier :*

Les spécifications de l'évolution longitudinale (avec ou sans guérison entre les épisodes)  
Avec caractère saisonnier (ne s'applique qu'à l'évolution des Épisodes dépressifs majeurs)  
Avec cycles rapides

### **Trouble bipolaire I, Épisode le plus récent mixte**

- A. Épisode mixte actuel (où l'épisode le plus récent est un Épisode mixte).
- B. Au moins un antécédent «Épisode dépressif majeur, d'Épisode maniaque ou «Épisode mixte.
- C. Les épisodes thymiques évoqués aux critères A et B ne sont pas mieux expliqués par un Trouble Schizo-affectif et ils ne sont pas surajoutés à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme , un Trouble délirant, ou un Trouble psychotique non spécifié.

Si tous les critères sont actuellement remplis pour un Épisode mixte, *spécifier* sa forme clinique actuelle et/ou ses caractéristiques : Léger, moyen ou sévère sans caractéristiques psychotiques/ sévère Avec caractéristiques psychotiques  
Avec caractéristiques catatoniques  
Avec début lors du post-partum

Si tous les critères ne sont actuellement pas remplis pour un Épisode mixte, *spécifier* la forme clinique actuelle du Trouble bipolaire I et/ou les caractéristiques de l'Épisode mixte le plus récent :  
En rémission partielle, en rémission complète  
Avec caractéristiques catatoniques  
Avec début lors du post-partum

*spécifier* les spécifications de l'évolution longitudinale (avec ou sans guérison entre les épisodes)  
Avec caractère saisonnier (ne s'applique qu'à l'évolution des Épisodes dépressifs majeurs)  
Avec cycles rapides

### **Trouble bipolaire I, Épisode le plus récent dépressif**

- A. Épisode dépressif majeur actuel (où l'épisode le plus récent est un Épisode dépressif majeur).
- B. Au moins un antécédent d'Épisode maniaque ou d'Épisode mixte.
- C. les épisodes thymiques évoqués aux critères A et B ne sont pas mieux expliqués par un Trouble schizo-affectif et ils ne sont pas surajoutés à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme, un Trouble délirant, ou un Trouble psychotique non spécifié.

Si tous les critères sont actuellement remplis pour un Épisode dépressif majeur, *spécifier* sa forme clinique actuelle et/ou ses caractéristiques : Léger, moyen ou sévère sans caractéristiques psychotiques/ sévère avec caractéristiques psychotiques  
Chronique

- Avec caractéristiques catatoniques
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec début lors du post-partum

Si tous les critères ne sont pas actuellement réunis pour un Épisode dépressif majeur, *spécifier* la forme clinique actuelle du Trouble bipolaire et/ou les caractéristiques de l'épisode dépressif majeur le plus récent :

- En rémission partielle, en rémission complète

- Chronique
- Avec caractéristiques catatoniques
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec début lors du post-partum

Spécifier :

**Les spécifications de l'évolution longitudinale (avec ou sans guérison entre les épisodes)**  
**Avec caractère saisonnier** (ne s'applique qu'à l'évolution des Épisodes dépressifs majeurs)  
**Avec cycles rapides**

### **Trouble bipolaire I, Episode le plus récent non spécifié**

- A. Les critères, sauf pour la durée, sont actuellement réunis (où l'ont été lors de l'épisode le plus récent) pour un diagnostic d'épisode maniaque, hypomaniaque, mixte ou dépressif majeur.
- B. Au moins un antécédent d'Épisode maniaque ou d'Épisode mixte.
- C. Les symptômes thymiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes thymiques évoqués aux critères A et B ne sont pas mieux expliqués par un Trouble schizo-affectif et ils ne sont pas surajoutés à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme, un Trouble délirant, ou un Trouble psychotique non spécifié.
- E. Les symptômes thymiques évoqués aux critères A et B ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament ou un autre traitement) ou d'une affection médicale générale (p. ex., une hypothyroïdie).

*Spécifier* : Les spécifications de l'évolution longitudinale (avec ou sans guérison entre les épisodes)

Avec caractère saisonnier (ne s'applique qu'à l'évolution des Épisodes dépressifs majeurs)

Avec cycles rapides

## Critères diagnostiques de la Schizophrénie

- A. *Symptômes caractéristiques* : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :
1. idées délirantes
  2. hallucinations
  3. discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
  4. comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
  5. symptômes négatifs, p. ex., émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté
- N. -B. : *Un seul symptôme (lu Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.*
- B. *Dysfonctionnement social/des activités* : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre).
- C. *Durée* : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au Critère A (c.-à-d., symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le Critère A présents sous une forme atténuée (p. ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).
- D. *Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur* : Un Trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.
- E. *Exclusion d'une affection médicale générale/du à une substance* :  
La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.
- F. *Relation avec un Trouble envahissant du développement* : En cas d'antécédent de Trouble autistique ou d'un autre Trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de Schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

*Classification de l'évolution longitudinale (ne peut s'appliquer que si au moins une année s'est écoulée depuis la survenue initiale des symptômes de la phase active) :*

**Épisodique avec symptômes résiduels entre les épisodes** (les épisodes sont définis par la réémergence de symptômes psychotiques manifestes) ; spécifier également si nécessaire : **avec** symptômes négatifs au premier plan

**Épisodique sans symptômes résiduels entre les épisodes Continue** (des symptômes psychotiques manifestes sont présents tout au long de la période d'observation); spécifier également si nécessaire : **avec symptômes négatifs au premier plan**

**Épisodique en rémission partielle** ; spécifier également si nécessaire : **avec symptômes négatifs** au premier plan

**Épisode unique en rémission complète Modalité autre ou non spécifiée**

SOUS type de schizophrénie

### **Type paranoïde**

Un type de Schizophrénie qui répond aux critères suivants :

- A. Une préoccupation par une ou plusieurs idées délirantes ou par des hallucinations auditives fréquentes.
- B. Aucune des manifestations suivantes n'est au premier plan : discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique, ou affect abrasé ou inapproprié.

### **Type désorganisé**

Un type de Schizophrénie qui répond aux critères suivants :

- A. Toutes les manifestations suivantes sont au premier plan :
- B. discours désorganisé (2) comportement désorganisé (3) affect abrasé ou inapproprié
- C. Ne répond pas aux critères du type catatonique.

### **Type catatonique**

Un type de Schizophrénie dominé par au moins deux des manifestations suivantes :

1. immobilité motrice se manifestant par une catalepsie (comprenant une flexibilité cirreuse catatonique) ou une stupeur catatonique

2. activité motrice excessive (apparemment stérile et non influencée par des stimulations extérieures)
3. négativisme extrême (résistance apparemment immotivée à tout ordre ou maintien d'une position rigide s'opposant aux tentatives destinées à la modifier) ou mutisme
4. particularités des mouvements volontaires se manifestant par des positions catatoniques (maintien volontaire d'une position inappropriée ou bizarre), des mouvements stéréotypés, des maniérismes manifestes, ou des grimaces manifestes
5. écholalie ou échopraxie

### **Type indifférencié**

Un type de Schizophrénie comprenant des symptômes répondant au Critère A, mais ne répondant pas aux critères du type paranoïde, désorganisé, ou catatonique.

### **Type résiduel**

Un type de Schizophrénie qui répond aux critères suivants :

- A. Absence d'idées délirantes manifestes, d'hallucinations, de discours désorganisé, et de comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
- B. Persistance d'éléments de la maladie, comme en témoigne la présence de symptômes négatifs ou de deux ou plusieurs symptômes figurant dans le Critère A de la Schizophrénie, présents sous une forme atténuée (p. ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## ***XI. Résumé***

La classification diagnostique des troubles psychiatriques est sujette à de nombreuses controverses. L'objectif de notre étude est d'étudier le caractère discriminant de la perfusion cérébrale mesurée par SPECT caractérisant le profil des différentes pathologies psychiatriques.

**Matériel et méthode** : Il s'agit d'une étude rétrospective, menée par le centre hospitalo-universitaire Sainte Marguerite, Pôle Psychiatrie Addictologie et Pédopsychiatrie, Service du Pr. Ch. Lançon et le service du Médecine Nucléaire du Pr. O. Mundler du centre hospitalo-universitaire de la Timone à Marseille, sur patients ayant bénéficié d'un débit sanguin cérébral par SPECT lors de leur évaluation par l'Hôpital de jour.

**Résultats** : 512 patients ont été inclus, (174 dépressifs, 287 schizophrènes, et 51 bipolaires). L'analyse en contraste F permet d'identifier 12 clusters de perfusion cérébrale, qui diffèrent entre les groupes de patient. L'Analyse par apprentissage supervisé (modèle des réseaux neuronaux à 1couche) des 4 pathologies à partir des 12 clusters de perfusion précédemment identifiés, plus l'âge, le genre et la durée d'évolution de la maladie, le CGI et l'EGF permettent d'obtenir un modèle de classification des trois différents groupes de pathologie avec une fiabilité de 81.4% en phase d'apprentissage et une fiabilité de 79.7% en phase de test

Nos résultats identifient 12 clusters cérébraux, avec une matrice de classification à une fiabilité supérieure à 75% toute pathologie confondue

---