



HAL
open science

Schizophrénies très précoces et imagerie cérébrale : état de l'art, exemple d'une population hospitalière (Hôpital Robert Debré, APHP) et ouverture sur la recherche

Jules Eleuterio

► To cite this version:

Jules Eleuterio. Schizophrénies très précoces et imagerie cérébrale : état de l'art, exemple d'une population hospitalière (Hôpital Robert Debré, APHP) et ouverture sur la recherche. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02143079

HAL Id: dumas-02143079

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02143079v1>

Submitted on 21 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2018/2019

Thèse présentée par :

Monsieur ELEUTERIO Jules Patrice François
Né le 22/06/1987 à Athis-Mons (91)

Thèse soutenue publiquement le 24/04/2019

Titre de la thèse :

Schizophrénies très précoces et Imagerie Cérébrale : État de l'Art, exemple d'une population hospitalière (Hôpital Robert Debré, APHP) et ouverture sur la recherche.

Président M. le Professeur Michel Walter, MD, PhD, PU-PH de Psychiatrie d'adultes

Membres du jury M. le Professeur Douraied Ben Salem, MD, PhD, PU-PH de Radiologie
M. le Professeur Richard Delorme, MD, PhD, PU-PH de Pédopsychiatrie
M. le Professeur Josselin Houenou, MD, PhD, PU-PH de Psychiatrie d'Adultes
M. le Professeur Pierre-Yves Salaun, MD, PhD, PU-PH de Médecine Nucléaire
Mme le Docteur Nathalie Coulon, MD, PhD , pédopsychiatre, directrice de thèse

**UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST**

Doyens honoraires

FLOCH Hervé
LE MENN Gabriel (†)
SENECAIL Bernard
BOLES Jean-Michel
BIZAIS Yves (†)
DE BRAEKELEER Marc (†)

Doyen

BERTHOU Christian

Professeurs émérites

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| BOLES Jean-Michel | Réanimation |
| BOTBOL Michel | Pédopsychiatrie |
| CENAC Arnaud | Médecine interne |
| COLLET Michel | Gynécologie obstétrique |
| JOUQUAN Jean | Médecine interne |
| LEHN Pierre | Biologie cellulaire |
| MOTTIER Dominique | Thérapeutique |
| YOUINOU Pierre | Immunologie |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

| | |
|-------------------|-----------------------------|
| OZIER Yves | Anesthésiologie-réanimation |
|-------------------|-----------------------------|

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

| | |
|---------------------------------|---|
| BERTHOU Christian | Hématologie |
| COCHENER-LAMARD Béatrice | Ophtalmologie |
| DEWITTE Jean-Dominique | Médecine et santé au travail |
| FEREC Claude | Génétique |
| FOURNIER Georges | Urologie |
| GENTRIC Armelle | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| GILARD Martine | Cardiologie |
| GOUNY Pierre | Chirurgie vasculaire |
| NONENT Michel | Radiologie et imagerie médicale |
| REMY-NERIS Olivier | Médecine physique et réadaptation |
| SARAUX Alain | Rhumatologie |
| ROBASZKIEWICZ Michel | Gastroentérologie |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

| | |
|-------------------------|---------------------|
| AUBRON Cécile | Réanimation |
| BAIL Jean-Pierre | Chirurgie digestive |

AU 01/02/2019

| | |
|-----------------------------------|---|
| BEZON Éric | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| BLONDEL Marc | Biologie cellulaire |
| BRESSOLLETTE Luc | Médecine vasculaire |
| CARRE Jean-Luc | Biochimie et biologie moléculaire |
| DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc | Pédiatrie |
| DELARUE Jacques | Nutrition |
| DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie | Rhumatologie |
| DUBRANA Frédéric | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| FENOLL Bertrand | Chirurgie infantile |
| HU Weiguo | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| KERLAN Véronique | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| LACUT Karine | Thérapeutique |
| LE MEUR Yannick | Néphrologie |
| LE NEN Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| LEROYER Christophe | Pneumologie |
| MANSOURATI Jacques | Cardiologie |
| MARIANOWSKI Rémi | Oto-rhino-laryngologie |
| MERVIEL Philippe | Gynécologie obstétrique |
| MISERY Laurent | Dermato-vénérologie |
| NEVEZ Gilles | Parasitologie et mycologie |
| PAYAN Christopher | Bactériologie-virologie |
| SALAUN Pierre-Yves | Biophysique et médecine nucléaire |
| SIZUN Jacques | Pédiatrie |
| STINDEL Éric | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| TIMSIT Serge | Neurologie |
| VALERI Antoine | Urologie |
| WALTER Michel | Psychiatrie d'adultes |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

| | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| ANSART Séverine | Maladies infectieuses |
| BEN SALEM Douraid | Radiologie et imagerie médicale |
| BERNARD-MARCORELLES Pascale | Anatomie et cytologie pathologiques |
| BROCHARD Sylvain | Médecine physique et réadaptation |
| BRONSARD Guillaume | Pédopsychiatrie |
| CORNEC Divi | Rhumatologie |
| COUTURAUD Francis | Pneumologie |
| GENTRIC Jean-Christophe | Radiologie et imagerie médicale |
| GIROUX-METGES Marie-Agnès | Physiologie |
| HERY-ARNAUD Geneviève | Bactériologie-virologie |
| HUET Olivier | Anesthésiologie-réanimation |
| L'HER Erwan | Réanimation |
| LE GAC Gérald | Génétique |
| LE MARECHAL Cédric | Génétique |
| LE ROUX Pierre-Yves | Biophysique et médecine nucléaire |
| LIPPERT Éric | Hématologie |
| MONTIER Tristan | Biologie cellulaire |
| NOUSBAUM Jean-Baptiste | Gastroentérologie |
| PRADIER Olivier | Cancérologie |
| RENAUDINEAU Yves | Immunologie |
| SEIZEUR Romuald | Anatomie |

THEREAUX Jérémie Chirurgie digestive
TROADEC Marie-Bérendère Génétique

Professeurs des Universités de Médecine Générale

LE FLOC'H Bernard
LE RESTE Jean-Yves

Professeur des Universités Associé de Médecine Générale (à mi-temps)

BARRAINE Pierre
CHIRON Benoît

Professeur des Universités

BORDRON Anne Biologie cellulaire

Professeur des Universités Associé (à mi-temps)

METGES Jean-Philippe Cancérologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

JAMIN Christophe Immunologie
MOREL Frédéric Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PERSON Hervé Anatomie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

ABGRAL Ronan Biophysique et médecine nucléaire
DE VRIES Philine Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie Génétique
HILLION Sophie Immunologie
LE BERRE Rozenn Maladies infectieuses
LE GAL Solène Parasitologie et mycologie
LE VEN Florent Cardiologie
LODDE Brice Médecine et santé au travail
MIALON Philippe Physiologie
PERRIN Aurora Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PLEE-GAUTIER Emmanuelle Biochimie et biologie moléculaire
QUERELLOU Solène Biophysique et médecine nucléaire
TALAGAS Matthieu Histologie, embryologie et cytogénétique
UGUEN Arnaud Anatomie et cytologie pathologiques
VALLET Sophie Bactériologie-virologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

BERROUIGUET Sofian Psychiatrie d'adultes
BRENAUT Emilie Dermato-vénéréologie
CORNEC-LE GALL Emilie Néphrologie

| | |
|------------------------|---|
| GUILLOU Morgane | Addictologie |
| MAGRO Elsa | Neurochirurgie |
| ROBIN Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| SALIOU Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| SCHICK Ulrike | Cancérologie |

Maîtres de Conférences de Médecine Générale

NABBE Patrice

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale (à mi-temps)

BARAIS Marie
BEURTON COURAUD Lucas
DERRIENNIC Jérémy

Maîtres de Conférences des Universités de Classe Normale

| | |
|------------------------------|---|
| BERNARD Delphine | Biochimie et biologie moléculaire |
| BOUSSE Alexandre | Génie informatique, automatique et traitement du signal |
| DANY Antoine | Epidémiologie et santé publique |
| DERBEZ Benjamin | Sociologie démographie |
| LE CORNEC Anne-Hélène | Psychologie |
| LANCIEN Frédéric | Physiologie |
| LE CORRE Rozenn | Biologie cellulaire |
| MIGNEN Olivier | Physiologie |
| MORIN Vincent | Electronique et informatique |

Maître de Conférences Associé des Universités (à temps complet)

MERCADIE Lolita Rhumatologie

Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

GUELLEC-LAHAYE Julie Marie Charlotte Biochimie et biologie moléculaire

Professeurs certifiés / agrégés du second degré

| | |
|--------------------|----------|
| MONOT Alain | Français |
| RIOU Morgan | Anglais |

Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

| | |
|-----------------------|---------------------------------|
| NGUYEN BA Vinh | Anesthésie-réanimation |
| ROUSSET Jean | Radiologie et imagerie médicale |
| DULOU Renaud | Neurochirurgie |

Maîtres de stage universitaires-référents (Ministère des Armées)

| | |
|-----------------------|-------------------|
| LE COAT Anne | Médecine Générale |
| SCELLOS Olivia | Médecine Générale |

Schizophrénies très précoces et Imagerie Cérébrale :

**État de l'Art, exemple d'une population
hospitalière (Hôpital Robert Debré,
APHP) et ouverture sur la recherche.**

Remerciements

Au Professeur Walter, pour m'avoir accueilli en psychiatrie un certain 12 janvier 2015, pour votre confiance et pour votre soutien, ainsi que pour la qualité de votre enseignement qui m'a donné goût à la psychiatrie, et qui au final m'a amené là où je suis.

Au Professeur Houenou, pour son soutien et ses conseils, pour le temps passé à NeuroSpin, pour son accueil à l'UNIACT, et pour avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.

Au Professeur Delorme, sans qui rien n'aurait été possible, pour l'accès aux images et la confiance que vous m'avez octroyé. Et, surtout, pour la séance de dépannage informatique du 6 février 2018. Et, bien évidemment, pour avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.

Au Professeur Ben-Salem, pour l'accueil dans votre service en décembre 2016, et pour avoir accepté de siéger à ce jury.

Au Professeur Salaun, pour avoir accepté de siéger à ce jury, et aussi pour la qualité de vos enseignements au cours de mes années d'études en médecine à la faculté de Brest.

Au Docteur Nathalie Coulon, pour m'avoir guidé et soutenu dans la création du présent travail. Merci des opportunités que tu m'as permis de saisir, des rencontres que tu m'as permis de faire et d'avoir fait de moi un meilleur médecin.

Aux membres de ce jury, c'est un honneur que de voir mon travail être évalué par vous. J'espère que vous jugerez cette production digne d'une thèse d'exercice en médecine.

Au Docteur Pauline Favre, pour son encadrement d'une immense qualité au cours de mon temps à NeuroSpin. Merci à toi pour ce soutien, et cette guidance, malgré la neige.

À Angèle Lebaron, pour avoir cru en moi avant même que j'en ai conscience.

À Andrée Prigent, pour m'avoir soutenu dans toutes les situations, pour être une grand-mère exceptionnelle et (surtout) pour sa relecture du présent travail.

À François Prigent (†), pour ces valeurs et cette grande gueule que tu m'as appris à avoir, pour le grand père que tu as été.

À ma mère, pour sa relecture du présent travail, et pour tout le reste.

À ma famille, pour son soutien durant ces années d'études en médecine.

À Alex, pour sa relecture du présent travail, et son soutien moral dans la gestation de cette thèse. Merci pour ce sourire !

À Estelle, pour sa relecture du présent travail quand il était à ses balbutiements, et, là aussi, pour son soutien moral dans la gestation de cette thèse.

Aux amis qui m'ont soutenu malgré ma mauvaise humeur dans cette période, Yann, Romain, Thierry, Étienne, Caroline, Joëlle, Jordaël, Gwendoline, Erwan, Earl, et tout ceux à qui je pense mais il semble que la place manque... Sans oublier la neige, toujours présente à mes passages à Paris pour les travaux liés à ma thèse...

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Index des illustrations..... | 3 |
| Index des tableaux..... | 4 |
| Abréviations..... | 5 |
| Introduction..... | 7 |
| Schizophrénies très précoce et Imagerie Médicale : État de l'Art..... | 10 |
| Schizophrénies très précoces..... | 11 |
| Historique du concept..... | 11 |
| Avant le 19ème siècle..... | 11 |
| Première partie du 19ème siècle..... | 11 |
| Seconde partie du 19ème siècle..... | 12 |
| Au 20ème siècle jusqu'en 1950..... | 13 |
| 1950-1970 : Du noyau psychotique à l'autisme de Kanner..... | 15 |
| 1970 jusqu'à maintenant..... | 16 |
| Épidémiologie et sexe-ratio..... | 18 |
| Épidémiologie..... | 18 |
| Sexe-ratio..... | 18 |
| Clinique..... | 19 |
| Symptômes productifs..... | 19 |
| Symptômes négatifs..... | 20 |
| Comorbidités | 20 |
| Histoire naturelle..... | 20 |
| Traitements médicamenteux..... | 22 |
| Traitements non médicamenteux..... | 23 |
| Diagnostic différentiel..... | 25 |
| Diagnostics différentiels psychiatriques..... | 25 |
| Diagnostics différentiels organiques..... | 26 |
| Imagerie médicale | 32 |
| Histoire de l'imagerie de transmission et rappel de son fonctionnement..... | 34 |
| Histoire de la médecine nucléaire et rappel de son fonctionnement..... | 37 |
| Histoire de l'IRM et rappel de son fonctionnement..... | 40 |
| Imagerie spectroscopique..... | 43 |
| Imagerie structurale..... | 44 |
| Imagerie fonctionnelle..... | 47 |
| Revue de la littérature, SDTP et imagerie..... | 48 |
| Introduction..... | 48 |
| Matériel et méthodes..... | 49 |
| Stratégie de recherche..... | 49 |
| Critères de sélection..... | 49 |
| Récupération des informations..... | 50 |
| Résultats..... | 51 |
| Références..... | 51 |
| Populations et caractéristiques cliniques des études..... | 53 |
| Caractéristiques des acquisitions..... | 53 |
| Cibles et résultats des études..... | 60 |

| | |
|---|------------|
| Discussion..... | 78 |
| Place de ce travail dans la littérature actuelle..... | 78 |
| Qualités et défauts de ce travail..... | 78 |
| Résumé des résultats..... | 79 |
| Comparaison avec les SDA, SDP, et les TSA..... | 80 |
| Schizophrénie à début précoce..... | 80 |
| Schizophrénie de l'adulte..... | 81 |
| Troubles du spectre de l'autisme..... | 81 |
| Conclusion..... | 83 |
| SDTP et imagerie cérébrale, exemple de la population de l'Hôpital Robert Debré (APHP)... | 84 |
| Introduction..... | 86 |
| Matériel et méthodes..... | 87 |
| Population..... | 87 |
| Patients..... | 87 |
| Contrôles à développement typique..... | 88 |
| Traitement d'images par SPM 12..... | 90 |
| Principes de SPM 12..... | 90 |
| Extraction des volumes issus de SPM..... | 91 |
| Traitement d'images par Freesurfer 6.0..... | 92 |
| Principe de Freesurfer 6.0..... | 92 |
| Statistiques..... | 93 |
| Population..... | 93 |
| Analyses statistiques..... | 93 |
| Résultats..... | 94 |
| Population..... | 94 |
| Traitement d'images par SPM 12 | 96 |
| Volumes extraits de la VBM | 98 |
| Traitement d'image par Freesurfer 6.0..... | 99 |
| Discussion..... | 101 |
| Résumé des résultats..... | 101 |
| Place dans la littérature..... | 101 |
| Forces et faiblesses..... | 101 |
| Ouverture et conclusion..... | 102 |
| Ouverture sur la recherche..... | 103 |
| Connaissances actuelles..... | 104 |
| Quels outils ?..... | 107 |
| IRM : L'émergence des IRM à haut champ..... | 107 |
| Imagerie isotopique : Une porte ouverte..... | 109 |
| Quelle organisation clinique pratique pour une étude ?..... | 110 |
| Conclusion..... | 112 |
| Bibliographie | 116 |
| Annexes..... | 134 |
| Annexe 1 : Critères DSM V de la schizophrénie..... | 134 |
| Annexe 2 : Définitions en imagerie | 135 |
| Annexe 3 : Fonctionnement des algorithmes de traitement d'image..... | 138 |
| Statistical Parametric Mapping 12 (SPM 12)..... | 138 |
| Freesurfer 6.0 | 141 |

Index des illustrations

| | |
|---|------------|
| <i>Illustration 1: Imagerie en FLAIR de maladie de Wilson, coupe au niveau des putamens.....</i> | <i>26</i> |
| <i>Illustration 2: A : Hypersignal T2 du noyau dentelé. B : Hypersignal du faisceau corticospinal en FLAIR....</i> | <i>28</i> |
| <i>Illustration 3: Démarche diagnostique pour les maladies métaboliques entraînant des symptômes schizophréniques. Tableau tiré de Bonnot 2014.....</i> | <i>30</i> |
| <i>Illustration 4: Croquis de coupe argentique d'hippocampe, Camillo Golgi.....</i> | <i>32</i> |
| <i>Illustration 5: Hand mit Ringen.....</i> | <i>34</i> |
| <i>Illustration 6: Reconstruction des atténuations par projection.....</i> | <i>35</i> |
| <i>Illustration 7: Reconstruction des atténuations par projection, appareil d'Oldendorf.....</i> | <i>35</i> |
| <i>Illustration 8: Tomodensitomètre de Hounsfield, 1971.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Illustration 9: Exemple d'imagerie isotopique SPECT : DaTScan.....</i> | <i>38</i> |
| <i>Illustration 10: Exemple d'imagerie isotopique PET : imagerie cérébrale au 18FDG.....</i> | <i>39</i> |
| <i>Illustration 11: Formule exprimant le signal RMN selon TR, TE, T1, T2, et la densité de proton</i> | <i>42</i> |
| <i>Illustration 12: Spectre RMN du proton dans la molécule d'éthanol.....</i> | <i>44</i> |
| <i>Illustration 13: Images IRM pondérées en T1.....</i> | <i>45</i> |
| <i>Illustration 14: Tractographie réalisée via imagerie de diffusion.....</i> | <i>46</i> |
| <i>Illustration 15: Diagramme de flux des articles de l'étude.....</i> | <i>52</i> |
| <i>Illustration 16: Laboratoire Neurospin, CopyRight PF Grosjean.....</i> | <i>89</i> |
| <i>Illustration 17: Hôpital Robert Debré, 6 février 2018.....</i> | <i>89</i> |
| <i>Illustration 18: Cartes de probabilités tissulaires, tiré d'Ashburner 2005.....</i> | <i>91</i> |
| <i>Illustration 19: Diagramme de distribution des âges.....</i> | <i>95</i> |
| <i>Illustration 20: Effectifs par IRM et sexe.....</i> | <i>95</i> |
| <i>Illustration 21: Image composite, XJView, clusters de différences significatives fusionnés sur imagerie T1, EDT versus SDTP+SDP.....</i> | <i>96</i> |
| <i>Illustration 22: Contraste EDT moins SDTP+SDP; rendu du logiciel SPM 12.....</i> | <i>97</i> |
| <i>Illustration 23: Diagramme de dispersion des volumes, putamen gauche.....</i> | <i>100</i> |
| <i>Illustration 24: Diagramme de dispersion des volumes, putamen droit.....</i> | <i>100</i> |
| <i>Illustration 25: Diagramme de dispersion des volumes, zone accumbens gauche.....</i> | <i>100</i> |
| <i>Illustration 26: Diagramme de dispersion des volumes, zone accumbens droite.....</i> | <i>100</i> |
| <i>Illustration 27: Croquis de coupe argentique d'hippocampe, Camillo Golgi, début 20ème siècle.....</i> | <i>114</i> |
| <i>Illustration 28: Hippocampe in vivo, Pondération T2, début 21ème siècle.....</i> | <i>114</i> |
| <i>Illustration 29: Template 0 non filtré.....</i> | <i>139</i> |
| <i>Illustration 30: Template 6 après filtre.....</i> | <i>140</i> |
| <i>Illustration 31: Imagerie T1 d'entrée à Freesurfer.....</i> | <i>141</i> |
| <i>Illustration 32: Imagerie T1 après correction d'intensité.....</i> | <i>142</i> |
| <i>Illustration 33: Image composite, aseg surimprimée sur l'image T1.....</i> | <i>143</i> |
| <i>Illustration 34: Image composite, atlas Desikan-Killiany surimprimée sur l'image T1.....</i> | <i>145</i> |
| <i>Illustration 35: Image composite, atlas Destrieux surimprimée sur l'image T1.....</i> | <i>146</i> |

Index des tableaux

| | |
|--|------------|
| <i>Tableau 1: Différences entre Psychose précoce et Psychose tardive selon Coulon en 2016.....</i> | <i>16</i> |
| <i>Tableau 2: Sexe-Ratio et année des études sur les SDTP.....</i> | <i>18</i> |
| <i>Tableau 3: Définition de la population et effectifs.....</i> | <i>59</i> |
| <i>Tableau 4: Études en morphométrie cérébrale sans zone d'intérêt précise.....</i> | <i>70</i> |
| <i>Tableau 5: Études en morphométrie cérébrale avec zones d'intérêt</i> | <i>73</i> |
| <i>Tableau 6: Études en spectroscopie.....</i> | <i>74</i> |
| <i>Tableau 7: Études en IRM fonctionnelle.....</i> | <i>76</i> |
| <i>Tableau 8: Étude en diffusion.....</i> | <i>77</i> |
| <i>Tableau 9: Étude en TEP</i> | <i>77</i> |
| <i>.....</i> | <i>77</i> |
| <i>Tableau 10: Caractéristiques de population.....</i> | <i>94</i> |
| <i>Tableau 11: Modèle linéaire mixte, volume VBM des populations SDTP vs EDT.....</i> | <i>98</i> |
| <i>Tableau 12: Modèle linéaire mixte, volume Freesurfer des populations SDTP vs EDT.....</i> | <i>99</i> |
| <i>Tableau 13: Rappels sur les particules en imagerie isotopique.....</i> | <i>135</i> |

Abréviations

PU-PH : Professeur des Universités- Praticien Hospitalier
APHP : Assistance Publique, Hôpitaux de Paris
SDTP : Schizophrénie à Début Très Précoce
SDP : Schizophrénie à Début Précoce
SDA : Schizophrénie à Début Adulte
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
SPM 12 : *Statistical Parametric Mapping 12*
VBM : *Voxel-Based Morphometry*
DSM III: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3ème édition*
DSM III-R: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3ème édition révisée*
DSM IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème édition*
DSM IV-R: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème édition révisée*
DSM V: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ème édition*
APA : *American Psychiatric Association*
ICD 9: *International Classification of Diseases, 9ème édition*
ICD 10: *International Classification of Diseases, 10ème édition*
VEOS : *Very Early Onset of Schizophrenia*
NIMH : *National Institute of Mental Health*
UCLA : *University of California, Los Angeles*
DNPT : Durée de Psychose Non Traitée
TDM : TomoDensitoMétrie
TEMP : Tomographie par Emission Mono-Photonique
SPECT : *Single Photon Emission Computerised Tomography*
TEP : Tomographie par Emission de Positron
PET : *Positron Emission Tomography*
BGO : Germanate de Bismuth
LGO : Orthosilicate de Lutécium
GSO : Orthosilicate de Gadolinium
HMPAO : HexaMethylPropyleneAmine Oxime
EDC : Bicisate
18-FDG : Fluoro-Déoxy-Glucose marqué au fluor 18.
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RF : RadioFréquence
FID : *Free Induction Decay*
MRI : *Magnetic Resonance Imaging*
SPGR : *Spoiled Recalled Gradient Echo*
TE : Temps d'Écho
TR : Temps de Répétition
TI : Temps d'Inversion
Angle Alpha (α) : Angle de Bascule en écho de gradient
FOV : *Field Of View*
EPI : *Echo Planar Imaging*
MPRAGE : *Magnetisation-Prepared RAPid Gradient Echo*
MRSI : *Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging*
fMRI : *fonctionnal Magnetic Resonance Imaging*
VCT : Volume Cérébral Total
SG : Substance Grise
SB : Substance Blanche
LCS : Liquide Cérébro-Spinal (ex liquide céphalo-rachidien)
EDT : Enfant à Développement Typique

TSA : Troubles du Spectre de l'Autisme (ex TED ; Troubles envahissants du développement)
TED : Troubles Envahissants du Développement
TED-NS : Troubles Envahissants du Développement – Non Spécifiques
MDI : « *Multi-Dimensionally Impaired* »
PNS : Psychoses Non Spécifiques
PNScom : Psychoses Non Spécifiques avec comorbidités
NonPsych : Enfants Non Psychotiques mais à trouble psychiatrique autre
NS : Non Spécifié
NA : Non Applicable.
PANSS : *Positive And Negative Syndrome Scale*
NAA : N-Acétyl-Aspartate.
Cr : Créatine.
P-Cr : Phosphocréatine
Cho : Choline.
Glx : Glutamine + Glutamate
CC : *Corpus Callosum*
CPFDL : Cortex PréFrontal Dorso-Latéral
CPFDM : Cortex PréFrontal Dorso-Médial
SAPS : *Scale for Assessment of Positive Symptoms*
SANS : *Scale for Assessment of Negative Symptoms*
CGAS : *Children's Global Assessment Scale*
SP : Septum Pellucidum
SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*
TDAH : Trouble Déficit Attentionnel / Hyperactivité
TCC : Thérapies Cognitives et Comportementales
QI : Quotient Intellectuel
FLAIR : *FLuid-Attenuation Inversion Recovery*
BOLD : *Blood Oxygen Level Dependant*
ASL : *Arterial Spin Labelling*
PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis*
MP2RAGE : *Magnetisation-Prepared RAPid Gradient Echo* (deux lectures)
GSH : Glutathion (forme réduite)
NAAG : N-Acétyl-Aspartyl-Glutamate
FWE : *Family-Wise Error*
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate.
MAG : *Myelin Associated Glycoprotein*
KADS : *Kutcher Adolescent Depression Scale*
HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale*
MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*
HAM-A : *Hamilton Anxiety Rating Scale*
WISC : *Weschler Intelligence Scale for Children*
DESP : Dysharmonie Evolutive de Structure Psychotique
FWHM : *Full Width at Half Maximum*.
DARTEL : *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*
EM : *Expectation-Maximization*
GCA : *Gaussian Classifier Atlas*
MINC : *Medical Imaging NetCDF*
SNP : *Single Nucleotid Polymorphism*
GAD1 : *Glutamate Decarboxylase 1*
AMS : Aire Motrice Supplémentaire
COMT : Catechol-O-MéthylTransférase
LMM : *Linear Mixed Model* (Modèle linéaire mixte)

Introduction

La maladie schizophrénique, entité chronique par essence, est une pathologie pourvoyeuse de handicap psychique atteignant entre 0,4 et 0,7 % de la population mondiale^{185,218}, soit environ un demi-million de personnes résidant sur le territoire français. Trouble dont les signes sont connus depuis l'Antiquité voire auparavant, la schizophrénie a été interprétée à l'aune des connaissances des époques successives de l'histoire de l'humanité, tout comme l'épilepsie l'a aussi été. Tantôt chamanes, tantôt possédées, les personnes atteintes de cette maladie ont toujours bénéficié d'un statut à part dans les diverses sociétés humaines. Il est donc intéressant, et logique, de chercher à améliorer la compréhension de cette maladie avec les instruments de notre époque, de notre 21^{ème} siècle.

La technologie, issue elle-même de la science, a connu un tel essor que ce qui était autrefois inenvisageable l'est désormais, « *De la Terre à la Lune* » en étant un exemple parmi tant d'autres²⁵¹. La schizophrénie est actuellement porteuse en termes de recherches, principalement sur l'aspect neuro-développemental, ainsi que sur la phase de déclenchement de la maladie, dans les concepts d'état mental à risque et de transition schizophrénique²⁶⁵. Théoriquement, ce trouble a été décrit comme débutant entre 20 et 35 ans, mais des formes plus précoces de déclenchement, vers 15 ans, ou même avant, ont été décrites dès les premiers écrits sur le sujet^{167,192}.

De même, dans notre société, l'accroissement de la prévalence des troubles du spectre autistique, ainsi que l'évolution des classifications, ont rendu le diagnostic de « psychose infantile » désormais obsolète. Les enfants souffrant de ce que l'on appelait en première moitié du 20^{ème} siècle « schizophrénie infantile » se voient plus souvent poser à présent le diagnostic de trouble du spectre autistique.

Il existe pourtant des formes de schizophrénie de l'enfant, bien caractérisées, bien décrites dans la littérature, ainsi que dans les services cliniques de pédopsychiatrie^{62,80}. Les cas historiquement rapportés comme les plus jeunes avaient 3 ans et 5,7 ans^{118,215}. Ces formes de schizophrénie à début très précoce (abrégé **SDTP**), ou « *Very Early Onset of Schizophrenia* » (**VEOS**), présenteraient un poids des facteurs génétiques qui serait supérieur à celui des autres schizophrénies, un retentissement plus important sur le neurodéveloppement et seraient surtout plus visibles en imagerie cérébrale^{6,13,115,227} du fait de groupes d'individus plus homogènes et d'éléments confondants moins nombreux^{202,231,232}. L'intrication entre les troubles schizophréniques de l'enfant, l'autisme et ses variantes, ainsi que les troubles du comportement, d'autant plus dans un contexte d'être en développement, rend le diagnostic de

schizophrénie à début très précoce difficilement posé car mal connu^{24,62}. Par ailleurs les pédopsychiatres sont souvent réticents à poser ce diagnostic, du fait des représentations négatives et de la stigmatisation véhiculées autour de celui-ci, plus qu'autour de l'autisme. Enfin, l'absence de consensus entre les auteurs sur la nature du trouble schizophrénique, surtout dans les étapes précoces du développement, tout comme les difficultés à identifier les symptômes « clefs » permettant un diagnostic sensible et spécifique, rajoutent encore à la difficulté d'évoquer ce trouble en clinique, voir même à le considérer comme légitime¹⁰⁰. L'apport de l'imagerie cérébrale dans l'étude de cette pathologie reste à préciser. Ce travail de thèse comprendra trois axes, qui constitueront la progression du raisonnement concernant l'apport de l'imagerie cérébrale en matière de schizophrénies à début très précoces.

En premier lieu sera effectué un rappel ; à la fois sur le concept de SDTP, à savoir son histoire, son épidémiologie, sa symptomatologie et les diagnostics différentiels à éliminer ; et, ensuite, sur les bases historiques et physiques de l'imagerie médicale, apportant au lecteur des assises de compréhension pour la suite du travail. Une fois ces notions introduites au lecteur, une revue de la littérature actuelle concernant les schizophrénies très précoces et l'imagerie cérébrale sera présentée pour évaluer les faits et tendances retrouvés dans les études effectuées entre 1997 et 2019.

Dans un second temps, sera rapporté les premiers résultats d'un travail rétrospectif effectué sur la population de schizophrènes à début très précoces de l'Hôpital Robert Debré (Paris 19^{ème}) entre 2009 et 2017.

En dernière partie, le présent travail va proposer des possibilités d'ouverture en terme de recherches possibles concernant la population des SDTP, en termes d'études de cohorte, de protocole d'IRM recherche et de possibilités éventuelles d'études en TEP en vue de progresser sur la compréhension physiopathologique de la SDTP, et de la schizophrénie en général.

Schizophrénies très précoce et imagerie médicale : État de l'Art

Schizophrénies très précoces

Historique du concept

Avant le 19^{ème} siècle

Avant le 19^{ème} siècle, il n'y a que peu, voire pas de notion de psychiatrie de l'enfant. L'exclusion des enfants différents, taxés d' « arriérés », est la norme.

Les causes peuvent être rapportées à la mortalité infantile, et à la natalité importante. La proportion d'enfants viables étant faible, ceux qui sont malades ne sont que peu, voir pas, considérés⁶².

Linné en 1770 rapporte les premiers cas d'enfants sauvages, inclus dans des meutes d'animaux¹⁶⁷.

Itard en 1801 rapporte dans son mémoire les travaux concernant « Victor » l'enfant sauvage de l'Aveyron. Il s'agit des premiers rapports d'enfants souffrants de troubles psychiatriques.

Première partie du 19^{ème} siècle

Outre les ouvrages d'Itard, le premier cas de trouble schizophrénique chez l'enfant est rapporté par Pinel en 1809, dans une description, chez un enfant de 13 ans, d'hallucinations et de délire²⁰⁶. Il n'existe pas d'autres traces dans la littérature de présentation clinique évoquant un cas de schizophrénie antérieur à celui-ci⁶².

En 1810, Haslam, un pharmacien londonien, relate, dans son livre « *Illustration of madness* », un autre cas de patient rapportant des hallucinations¹²⁵. Il s'agit de la première description de schizophrénie paranoïde⁶².

Seconde partie du 19^{ème} siècle

Morel, en 1860, écrit son « *Traité des maladies mentales* », et y fait mention d'une « *démence précoce* » qui conduirait les jeunes individus qui en souffrent à une « *transition vers l'idiotisme le plus irrémédiable* » et sa « *dégénérescence crétineuse* »^{62,192}.

Maudsley, en 1867, développe le concept de « *folie de la vie précoce* » précisant, en sus, que l'apparition de celle-ci est corrélée au degré de développement de l'enfant^{62,176}.

Spitzka, en 1883, s'intéresse à la question des psychoses infantiles, en évoquant comme facteurs déclencheurs l'hérédité, la frayeur, les changements brusques de température et la masturbation^{62,230}.

Kraepelin, dans ses éditions successives de son « *Traité de Psychiatrie* », plus précisément dans sa 6^{ème} édition datée de 1899, évoque le cadre nosographique des psychoses chroniques, subdivisées en psychoses maniaco-dépressives et démences précoces. Il regroupe en une seule catégorie de psychose l'hébéphrénie, la catatonie et le délire paranoïde^{62,127,160}.

Il effectue ce classement en prenant pour argument un début précoce, dans la jeunesse, accompagné d'une évolution à long terme vers un état « *d'affaiblissement intellectuel* », en accolant une hypothèse étiologique qui est celle d'une « *auto-intoxication par des produits d'origine sexuelle* »^{62,127,160}.

La « *Verblödung* », démence terminale, est caractérisée par une intégrité de l'intelligence, de la mémoire, de l'orientation, et généralement de la vigilance, mais avec atteinte de la personnalité par les troubles de l'affectivité, de la volonté, du jugement, définissant respectivement les formes hébéphrénique, catatonique et avec délire paranoïde¹²⁷. Kraepelin évoquait, dans la 4^{ème} édition de son traité, la démence précoce, associée à la folie périodique et à la paralysie générale syphilitique^{42,62}, rappelant, là encore, la nécessité de bien évaluer les causes somatiques dans la recherche en psychiatrie. La démence précoce était à ce moment comparée à d'autres maladies à expression psychiatrique et à cause neurologique (syphilis tertiaire et arachnoïdite syphilitique).

Au 20^{ème} siècle jusqu'en 1950

Dans la veine de l'instauration du système nosographique inventé par Kraepelin, de nombreux autres auteurs vont s'essayer à la classification des tableaux cliniques auxquels ils sont confrontés⁶².

De Sanctis évoque, dans son ouvrage de 1906, des enfants à symptomatologie psychotique, non arriérés, et qui constituent, selon lui, une « *dementia praecox* » déclarée à un âge plus jeune⁶⁹.

Heller, pour sa part, décrit, en 1908, 6 cas de démence progressive chez l'enfant, dont le déclenchement entre 3 et 4 années de vie entraîne rapidement une régression comportementale, langagière et un retrait de l'intérêt porté habituellement à l'environnement. Heller considère, là aussi, un déclenchement précoce de la « *dementia praecox* » kraepelinienne. Des études suivantes montrèrent que la « maladie de Heller » était liée à une dégénérescence aiguë et diffuse du cortex cérébral... Ce trouble, appelé ensuite « trouble désintégratif de l'enfance » sera plus tard individualisé. Il s'agit là encore un trouble neurologique à masque clinique psychiatrique⁵⁶.

Bleuler, en 1911, reprend Kraepelin et sa démence précoce, et, postulant une étiologie différente, les classe dans le « groupe des schizophrénies », inventant par là-même ce terme³⁴. Issu des racines grecques « *schizein* », fendre, dans un sens comparable à celui du bûcheron qui fend les bûches (traduit par « *splitting* » en anglais, par « *spaltung* » en allemand) et « *phrên* » correspondant à l'esprit, ce terme évoque des mécanismes psychopathologiques communs, qui ont été évoqués par certains auteurs le précédant, notamment Stransky avec son « *ataxie intrapsychique* » en 1904²³⁷.

Il identifie des symptômes qu'il classe en deux catégories :

- symptômes primaires, c'est-à-dire le syndrome dissociatif, la prédisposition aux hallucinations, les alternances excitation et dépression et la catatonie, qu'il identifie comme des conséquences de la pathologie, donc de l'organique ; et
- symptômes secondaires, qu'il identifie comme des stratégies adaptatives de lutte contre le processus biologique ou contre les signes primaires.

A ce moment ressort une idée chère aux théoriciens psychanalystes, à savoir que le délire est un moyen d' « autoguérison » mis en place par le patient.

De même, le terme d'autisme apparaît dans ces symptômes secondaires.

Homburger évoque, en 1926, pour la première fois, le terme de « *schizophrénie infantile* », montrant l'émergence de l'idée d'une psychose dissociative à individualiser de l'arriération mentale^{102,128}.

Potter, en 1933, publie un ouvrage sobrement intitulé « *Schizophrenia in Children* » dans lequel il emploie pour la première fois le terme schizophrénie pour qualifier la maladie mentale d'enfants. Il y décrit 6 enfants âgés de 6 à 12 ans, dont les troubles sont caractérisés par^{62,129,207} :

- une perte d'intérêt pour l'environnement ;
- une pensée déréaliste ;
- des troubles de la pensée ;
- un manque de réciprocité émotionnelle, une diminution et une distorsion des affects ;
et
- des troubles du comportement, avec hyper ou hypo-activité, persévérations, stéréotypies.

L'évolution de cette forme de schizophrénie est marquée par une régression « *tant intellectuelle qu'affective.* »⁶².

De même, Lutz en 1937 décrit, lui aussi des troubles affectant des enfants et des adolescents, caractérisés par¹⁶⁹ :

- des troubles relationnels évoluant vers la perte du besoin de relation ;
- une déstructuration des affects ; et
- une motricité tantôt soit apathique, soit excitée.

Enfin, l'année 1943 voit Léo Kanner publier son article « *Autistic disturbance of affective contact* », sur la séparation de l'entité décrite comme « *psychose infantile* » entre, d'une part, « *l'autisme précoce de l'enfant* » et, d'autre part, la « *schizophrénie de l'enfant* » et les enfants attardés¹⁴⁹.

Kanner caractérise l'autisme par :

- un début précoce, avec des troubles relationnels dans les trente premiers mois ;
- une absence d'évolution « démentielle » ;
- une absence de lésion organique ; et
- un début d'emblée (et non après un intervalle libre).

Au final, le concept actuel de schizophrénie de l'enfant se dégage de la conception initiale de psychose infantile, séparée de l'autisme de Kanner⁶².

1950-1970 : Du noyau psychotique à l'autisme de Kanner

Après Kanner, de multiples descriptions émergent, formant « *un ensemble sémiologique aux contours moins rigoureux* »⁶².

En premier lieu, Malher en 1952, est la première à parler de « *psychose infantile* »⁴³. Elle a tenté de séparer dans son ouvrage « *Psychose Infantile* » l'autisme de Kanner de la « *psychose symbiotique* », parlant de symptomatologie « *à prédominance autistique* » ou « *à prédominance symbiotique* »¹⁷⁰.

Tustin, en 1972, va publier son ouvrage « *Autisme et Psychose de l'enfant* » et tenter de différencier l'autisme dit « *autisme infantile précoce* » de la schizophrénie de l'enfant. Le trait essentiel qu'elle retrouvera est un début du retrait datant de la « *petite enfance* » pour l'autisme, tandis que les « *symptômes graves interviennent après une période de normalité* » chez les enfants souffrant de schizophrénie infantile²⁴⁴.

Les tableaux cliniques ne sont alors pas différenciés, mais au contraire unifiés autour de ce « *noyau psychotique* », autour d'un « *fonctionnement psychique archaïque* »⁶² ; de nombreux auteurs vont même utiliser le terme de « *schizophrénies de l'enfance* » pour désigner tous les enfants présentant des signes psychotiques. Bailly, en 2012, mentionne un débat d'idées autour de conceptions unitaires ou pluralistes des psychoses de l'enfance¹⁸.

Léo Kanner lui même, en 1972 dans la quatrième édition de son livre, classe l'autisme, dont il avait posé les critères, dans la catégorie générale des « *schizophrénies de l'enfant* »¹⁵⁰.

1970 jusqu'à maintenant

En 1972, Rutter isole l'autisme de Kanner, qui débute dans les deux premières années de vie, et le tableau de schizophrénie infantile^{216,217}.

De même, Kolvin en 1972, défend l'idée qu'il n'y a pas de psychose infantile unique¹⁵⁹.

Les deux argumentent en faveur de la distinction des tableaux cliniques des psychoses infantiles avec, notamment, l'âge de début, les antécédents familiaux, l'histoire familiale de schizophrénie, les fonctions cognitives et l'évolution du tableau clinique⁶².

Le tableau suivant résume les points de différence entre la psychose précoce et la psychose tardive chez l'enfant.

| Critère | Psychose précoce (early onset) | Psychose tardive (late onset) |
|--------------------------------|---|--|
| Clinique | Évitement du regard Stéréotypies Résistance au changement | Hallucinations Idées délirantes |
| Classe parentale | Haute | Moyenne/basse |
| QI | Souvent QI <70 | Souvent normal |
| Parents schizophrènes | Taux bas | Taux haut |
| Antécédents parentaux notables | Risques périnataux | Bizarreries de personnalité |

Tableau 1: Différences entre Psychose précoce et Psychose tardive selon Coulon en 2016

De même, le DSM III, en 1980, retire le terme de psychose de sa classification, et place la schizophrénie infantile non plus comme une entité clinique spécifique mais comme une

variante d'apparition de la maladie schizophrénique. Donc, depuis l'ICD9 et le DSM III, l'enfant souffrant de schizophrénie est diagnostiqué en utilisant les critères de l'adulte^{62,225}. Il reste encore des questionnements sur le lien entre les TSA et les formes précoces de schizophrénies^{62,156}.

Werry, en 1992, puis, en 1994, propose de classer les schizophrénies précoces de la façon suivante^{257,258} :

- Early Onset (E.O.S.) avant 16-17ans
- Very Early Onset (V.E.O.S.) avant 13ans

A présent, les âges limites de ces deux sous-populations de patients schizophrènes sont définis de la façon suivante^{62,80} :

- «*Very Early Onset of Schizophrenia*» (VEOS) avant 13ans, appelée dans le présent travail «SDTP», pour schizophrénie à début très précoce ; et
- «*Early Onset of Schizophrenia*» (EOS) entre 13 ans inclus et 18 ans exclus et appelée dans le présent travail «SDP », pour schizophrénie à début précoce.

Un bref tour d'horizon a donc été effectué, concernant l'histoire de la pédopsychiatrie, dévoilant ainsi les évolutions au fil du temps du concept de schizophrénie de l'enfance, mettant en évidence une histoire mêlée à ce qui est actuellement appelé « troubles du spectre autistique ».

Nous allons à présent nous intéresser aux éléments d'épidémiologie de cette maladie.

Épidémiologie et sexe-ratio

Épidémiologie

Les effectifs de la « *dementia praecox* », estimés par Kraepelin en 1919, sont de l'ordre de 3,5 % avant 10 ans et 2,7 % entre 10 ans et 15 ans^{62,212}.

Manfred Bleuler et Lutz ont décrit, en 1972, l'épidémiologie de la schizophrénie précoce. Pour une population d'individu ayant le diagnostic de schizophrénie, 4 % présenteraient un début avant 15 ans et 0,5 à 1 % avant 10 ans³⁵.

L'épidémiologie est réévaluée par Remschmidt, avec 11 % des schizophrènes précoces classés comme très précoces, dans son article de 1994, qui exploitait des données issue de deux cohortes allemandes²¹². Remschmidt estime ainsi la fréquence des schizophrénies infantiles (< de 14 ans) à 1/10000^{62,212}.

Mc Kenna, en 1994, repris par Dumas et par Driver en 2013, estime la prévalence des schizophrénies précoces à 0,03 %, dont un cinquième seulement est une schizophrénie à début très précoce, sans pour autant pouvoir juger de la fiabilité de cette estimation. Si cette estimation est considérée exacte, alors la population française de schizophrènes à début très précoce serait d'environ 400-500 patients. Nous retiendrons ces chiffres pour la suite du travail présent^{62,78,80,187}.

Sexe-ratio

Les différentes cohortes qui ont recueilli des patients SDP et SDTP ont mis en évidence une fourchette de sexe-ratio assez similaire.

| Étude | Année | Sex-Ratio |
|---------------------------|-------|-------------------------|
| Russe ²¹⁵ | 1989 | 2,2 garçon pour 1 fille |
| Remschmidt ²¹² | 1994 | 3 pour 1 |
| Remschmidt ²¹² | 1994 | 4,5 pour 1 |
| Kolvin ¹⁵⁹ | 1971 | 2,66 pour 1 |
| Green ¹¹⁸ | 1992 | 2,17 pour 1 |

Tableau 2: Sexe-Ratio et année des études sur les SDTP

Clinique

La clinique de la SDTP est décrite et organisée à l'image de celle de l'adulte, en deux pôles syndromiques. Les critères traduits de l'anglais du DSM V sont présentés en **annexe 1**²⁶⁹.

Chez l'enfant, les mêmes critères devraient être utilisés. Néanmoins, pour l'époque du DSM IV-R, le diagnostic de schizophrénie de l'enfant était effectué non pas en se basant (critère B du DSM IV-R) sur une altération des fonctionnements sociaux mais sur un retard à l'acquisition des capacités^{24,51}. Comme nous le verrons plus tard, les études du NIMH et de l'UCLA, qui sont majoritaires dans l'étude de la SDTP, ont utilisé la classification du DSM IV-R.

Symptômes productifs

Les symptômes productifs comportent, notamment, les hallucinations, la construction délirante, la désorganisation des pensées, du mouvement et du langage, voire la catatonie.

Le diagnostic de trouble délirant est difficile à poser avec certitude chez l'enfant²⁴, en raison, notamment, des difficultés à différencier les hallucinations et la construction délirante des jeux imaginatifs classiques des enfants (amis imaginaires...). De même, Da Fonseca décrit une émergence des symptômes productifs dans des contextes particuliers exclusifs (présents en famille et absents sur le lieu de l'école)⁶⁵.

Une étude indienne, a rapporté, chez des enfants schizophrènes, une prévalence de 20 à 72 % de constructions délirantes, 17 à 58 % d'hallucinations auditives, 33 % de troubles du cours de la pensée et de 50 à 70% d'affects inappropriés²²⁵. Il est aussi courant que les enfants ne partagent pas leurs idées délirantes avec leur environnement, et que celles-ci soient moins complexes que celles des adultes. De même, les enfants à faible niveau de développement vont avoir une symptomatologie mimant les troubles du cours de la pensée et du langage, et vice-versa^{24,65}.

Russel et Caplan, au regard de leur cohorte satisfaisant au diagnostic de schizophrénie de l'enfance, recrutés à Los Angeles (Université de Californie), retrouvent, en terme de symptomatologie productive, que^{49,50,215} :

- 80% des enfants présentent des hallucinations acoustico-verbales ;
- 37% des enfants présentent des hallucinations visuelles ;
- 63% des enfants présentent une construction délirante au moins ; et

- 40% des enfants présentent des troubles du cours de la pensée.

Les chiffres sont comparable à ceux des autres cohortes, hormis pour les troubles du cours de la pensée (Green, en 1992, rapporte 100 % de troubles du cours de la pensée ; Kolvin, en 1972, uniquement 60 %...) ^{118,159}, questionnant sur l'évaluation des troubles du cours de la pensée chez le jeune enfant et sur la difficulté de coter ces signes sur les entretiens de type question/réponse. Ils évoquent plutôt la possibilité d'utiliser des tests projectifs, qui forcent l'enfant à une élaboration de réponse et permettent d'évaluer les liens et la construction de la pensée. Ces troubles débutent avant 7 ans et peuvent mimer dyspraxie, dysphasie et retards d'acquisitions ^{24,65}.

Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs se manifestent par un émoussement des affects, une avolition, un ralentissement idéomoteur, un intérêt limité aux interactions sociales, et une anhédonie ²⁴.

En termes de symptomatologie négative, Russel retrouve, dans sa cohorte UCLA, 74 % d'émoussement des affects ²¹⁵.

Comorbidités

En termes de comorbidités, Russel met en évidence pour sa cohorte de SDTP, que 40 % des enfants ont reçu un diagnostic de TDAH, 29 % de troubles des conduites, 26 % de dépression atypique, 14 % de dysthymie, 11 % ont présenté de l'énurésie/encoprésie, 6 % ont subi des abus physiques ou sexuels, 1 cas a présenté un mutisme électif, un cas un trouble oppositionnel et 1 cas une anxiété de séparation ²¹⁵.

Histoire naturelle

Les âges moyens de début des troubles psychopathologiques généraux (anxiété, agitation, etc.) rapportés par Russel se situent à 4,6 ans en moyenne, les premiers troubles psychotiques apparaissant à l'âge de 6,9 ans en moyenne et la première évocation du diagnostic à 9,5 ans en moyenne. Ces chiffres sont comparables aux autres données de la littérature de l'époque, notamment l'étude de Green en 1992 avec un âge de 6,4 ans pour l'apparition des troubles, 8,6

ans pour les premiers éléments délirants et 9,6 ans pour la première évocation du diagnostic, soit une évolution de 2,5 ans entre les premiers troubles présentés par l'enfant et les premiers troubles délirants ou hallucinations clairement mis en évidence²¹⁵.

Il n'est pas rare que des troubles du fonctionnement psychosocial précèdent l'entrée dans la maladie, tels que la timidité, l'introversion, la solitude, la dépression, l'agressivité, les idées suicidaires, les comportements étranges ou stigmatisants. Les difficultés scolaires sont le trouble le plus fréquent chez les enfants souffrant de schizophrénie à début très précoce^{24,65}. De même, des prodromes à type de troubles du comportement sont fréquemment rapportés, aussi bien dans les années préscolaires qu'au cours de la scolarité^{24,65,220}. Eggers, en 2000, retrouve les mêmes troubles prémorbides dans sa cohorte⁸⁴.

L'émergence des éléments dits psychotiques (c'est à dire, dans l'acception nord-américaine, délire ou hallucinations) est principalement insidieuse. Russel retrouve un taux de seulement 14 % de début par trouble délirant ou hallucinatoire aigu. Cette modalité d'apparition insidieuse est moins classiquement décrite chez les adolescents. Néanmoins, la notion d'état mental à risque tend à questionner cette modalité d'apparition, et porte le regard sur la phénoménologie et l'anamnèse détaillée des états délirants²⁶⁵.

Ce faible taux d'apparitions aiguës est constant dans la littérature, entre 12 et 21 % selon Russel, qui explique que « la modalité de déclenchement de loin la plus commune est celle d'une variété de troubles comportementaux ou psychiatriques, suivis, après deux ou trois ans, d'une apparition graduelle de symptômes psychotiques et ensuite par le diagnostic éventuel du syndrome clinique complet »^{62,215}.

Asarnow et Ben-Meir définissent, en 1987, les modalités de début de la maladie schizophrénique chez l'enfant, se basant pour cela sur l'étude de cohorte de l'UCLA qui comportait à cette date 17 patients (1987) : « aigu » si dans l'année précédent l'hospitalisation, « insidieux » si dégradation continue, et « chronique » si plus de 5 ans, selon une répartition, respectivement, en 6 % d'apparition aiguë, 47 % d'apparition insidieuse et 47 % d'apparition chronique¹².

Russel retrouve souvent, dans l'anamnèse, des troubles comportementaux importants, qu'il nomme « troubles du comportement significatif », du type TDAH ou troubles des conduites.

Une autre composante intéressante de la symptomatologie est un égo-syntonisme fréquent, les troubles « sont là depuis toujours » et ne sont pas anxiogènes pour l'enfant, qui est capable de livrer sa symptomatologie de manière directe, crue et sans filtres, contrairement aux adultes chez lesquels la symptomatologie est plus souvent égo-dystonique⁸⁰.

Russel compare la phénoménologie entre adultes et enfants et trouve des résultats similaires

pour les hallucinations, l'émoussement/inadaptation des affects et les troubles du cours de la pensée, néanmoins, le délire est néanmoins plus souvent présent chez les adultes²¹⁵.

Kolvin, pour sa part, relate une forme de comportement, qu'il décrit comme « une modalité de comportement social d'auto-isolement », et distingue l'autisme et la schizophrénie infantile. Il identifie, lui aussi, que le déclenchement de la maladie durant l'enfance est, par comparaison au déclenchement chez l'adolescent, plus insidieux, moins aigu, et surtout de pronostic bien plus sévère¹⁵⁹.

Le pronostic de ces patients est, en général, mauvais, comme le démontre l'étude d'Eggers et collègues en 2000. Cette étude consiste en un suivi de 11 patient SDTP ; elle met en évidence qu'au bout de 41 ans, seules des rémissions partielles ont eu lieu, avec, la plupart du temps, des épisodes délirants multiples ainsi que des épisodes catatoniques. Dans cette même étude l'auteur va différencier les schizophrénies à début aigu (4/11), qui vont évoluer sur un mode de schizophrénie paranoïde, et celles à début insidieux (7/11), qui vont, elles, évoluer sur un mode de schizophrénie hébéphrénique ou à manifestations catatoniques⁸⁴.

La symptomatologie de ces patients souffrant de schizophrénie à début très précoce est donc majeure, source à la fois de handicap psychique et d'exclusion sociale. Clemmensen, en 2012 retrouve un pronostic bon pour 15,4 % des schizophrénies précoces et très précoces, avec un âge jeune d'apparition des troubles comme facteur de mauvais pronostic, et sans faire rapport de rémissions complètes⁶⁰.

Il est à noter que dans sa méta-analyse de 2013, Jääskeläinen retrouve une prévalence des rémissions complètes en population schizophrénique tout venant de 13,5 %¹³⁵, ce qui est nettement supérieur *de facto* à celle attendue chez les SDTP.

Traitements médicamenteux

La plupart des patients souffrants de schizophrénie à début très précoce se voient prescrire un traitement par antipsychotiques, principalement de seconde génération. Les études sont assez divergentes sur le sujet de l'efficacité meilleure des anti-délirants de première génération comparés à ceux de seconde génération, mais la sévérité de la symptomatologie entraîne très souvent un recours à la clozapine^{11,24}.

Cette molécule est connue comme thérapeutique de la dernière chance, réputée comme l'antipsychotique le plus efficace notamment sur les schizophrénies résistantes. La cause de cette atypicité est encore inconnue, les études retrouvant pêle-mêle soit une tendance à l'hétéro-dimérisation des récepteurs D1-D2⁹¹, soit le rapport entre l'affinité et l'avidité de la

clozapine pour le récepteur D2, soit encore le caractère « *dirty-drug* » de la molécule et son efficacité sur de multiples récepteurs^{151,239}. Cette thérapeutique médicamenteuse, malgré son profil de tolérance hématologique potentiellement problématique, est la solution la plus efficace dans le contexte du traitement des enfants souffrants de schizophrénie.

Concernant cette tolérance hématologique, des études récentes telles que celle d'Ingimarsson en 2016, mettent en évidence des occurrences d'agranulocytose de prévalence non significativement différente entre clozapine et autres anti-délirants¹³³. Cette étude, partant du constat que la délivrance de la clozapine en Islande est moins stricte que pour l'Europe ou les États-Unis, a comparé 201 patients sous clozapine et 410 n'ayant jamais reçu de clozapine, retrouvant un taux identique d'agranulocytose entre patients sous clozapine et ceux n'ayant jamais reçu de clozapine. Cette étude ouvre potentiellement la voie vers une introduction rapide de ce traitement dans la stratégie thérapeutique des patients schizophrènes¹³³, comme d'ailleurs les derniers travaux concernant le traitement des SDP l'évoquent^{80,100,219}.

Traitements non médicamenteux

Les prises en charge psycho-thérapeutiques ne sont pas en reste avec principalement les stratégies de type TCC pour la gestion du stress²⁶⁸, des hallucinations^{88,268}, et du vécu émotionnel¹⁰⁵, et la remédiation cognitive en vue de limiter les éléments de symptomatologie négative et cognitive^{25,77}. Cette dernière vise à l'acquisition ou au maintien des capacités du patient souffrant de schizophrénie^{10,42}. Elle est préjugée utile lorsqu'elle est débutée chez l'enfant ou l'adolescent au début de la pathologie en tant qu' « agent potentialisateur d'autres thérapeutiques »⁷⁷. La stratégie psychodynamique peut aussi être utilisée, selon la volonté du praticien, tout comme l'intervention éducative¹⁰⁰. La reprise scolaire est l'objectif principal de la prise en soins, avec, éventuellement, un changement d'orientation¹⁰⁰.

De même, les stratégies de type ECT, rTMS et tDCS peuvent être proposées en cas d'inefficacité de la thérapeutique médicamenteuse et non médicamenteuse et en présence d'une souffrance majeure^{142,219}.

Le déficit cognitif entraîné par la maladie schizophrénique serait proportionnel à la précocité du début de la maladie, ainsi qu'à la durée de psychose non traitée (DPNT)^{71,226}, malgré le caractère débattu de ce lien de causalité^{40,183}. Le retard au diagnostic de la schizophrénie, ajouté au jeune âge des patients souffrant de SDTP, pourrait être la cause du handicap psychique majeur présenté par ces patients, avec l'incapacité sociale quasi-totale qui en résulte⁸⁴.

Comme ce travail le met en évidence, la SDTP n'est pas une version « enfant » de la schizophrénie de l'adulte, avec notamment un profil de pronostic et de réponse au traitement différent. Une proportion plus forte de troubles du cours de la pensée, un délire moins présent et construit, une tendance à verbaliser plus spontanément le vécu délirant, ainsi qu'une apparition plus insidieuse que chez l'adolescent ou l'adulte sont constatés, avec une phase prodromique très souvent longue de plusieurs années. Il reste ensuite à explorer les situations cliniques capables de mimer cette pathologie.

Diagnostic différentiel

Réflexions préalables

La maladie schizophrénique étant d'une étiologie inconnue à l'heure actuelle, il convient d'évoquer les diagnostics différentiels à celle-ci. En effet, le diagnostic de SDTP peut être long à poser, et surtout peut être posé devant une symptomatologie évocatrice traduisant une cause dite « somatique » (la question se pose d'utiliser le terme d'organicité ou de cause « organique » du trouble déliant, même si la réflexion pourrait se faire, de façon comparable à la classification de l'épilepsie, de classer les troubles délirants chroniques en « symptomatiques » et « cryptogéniques », mais ceci est un autre débat...). L'exposition des diagnostics différentiels ne se veut pas exhaustive mais au contraire mettre l'accent sur les causes connues d'errance diagnostique, ou les pathologies organiques à expression psychiatrique.

Diagnostics différentiels psychiatriques

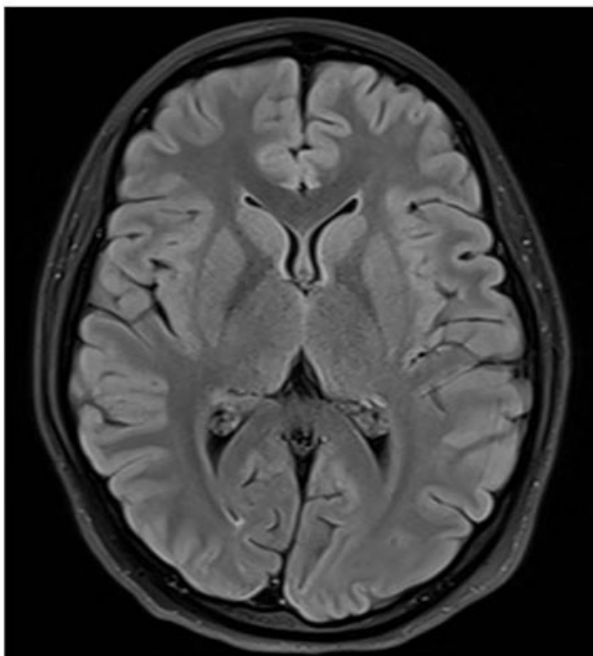
En 2002 Schaeffer et Ross, sur une population de 17 patients présentant une schizophrénie de l'enfance, retrouvent une errance diagnostique majeure avec pas moins de 43 diagnostics différents évoqués avant celui de schizophrénie, principalement les troubles envahissants du développement, les troubles attentionnels avec hyperactivité, la dépression et le trouble schizoaffectif²²⁰.

Il existe bien évidemment de nombreuses comorbidités associées à la schizophrénie vraie. Dans ce contexte, les diagnostics différentiels psychiatriques que sont la dépression, le trouble schizoaffectif, le trouble schizophréniforme, l'épisode délirant bref, le trouble délirant, la personnalité schizotypique, le trouble bipolaire, ou encore les troubles du spectre de l'autisme sont à explorer ; bien que les trois les plus souvent mentionnés soient l'autisme, le TDAH et la bipolarité⁷⁶.

Diagnostics différentiels organiques

- La maladie de Wilson, est une maladie héréditaire du métabolisme du cuivre dont la prévalence va de 6/100 000 à 1/30000^{39,72}. La clinique est dominée par une fatigue chronique, une hépatomégalie voir une insuffisance hépatique avec cirrhose, ou encore des troubles psychiatriques avec syndrome extra-pyramidal, et dont la tolérance aux neuroleptiques est très faible^{39,73}. Dening, en 1989, affirme que jusqu'à 50% des patients souffrant de cette maladie consultent un psychiatre comme premier contact médical⁷³. Le diagnostic positif s'effectue par dosage du cuivre plasmatique et de la céruléoplasmine. Au niveau radiologique, des éléments tels que, à l'IRM T2 ou FLAIR, un hyper-signal T2 thalamique du noyau lenticulaire et du tronc cérébral et, au niveau de l'examen ophtalmique, un anneau de Kaiser-Fleischer à la lampe à fente peuvent également orienter la démarche^{39,72}.

IRM cérébrale normale



IRM cérébrale pathologique Maladie de Wilson

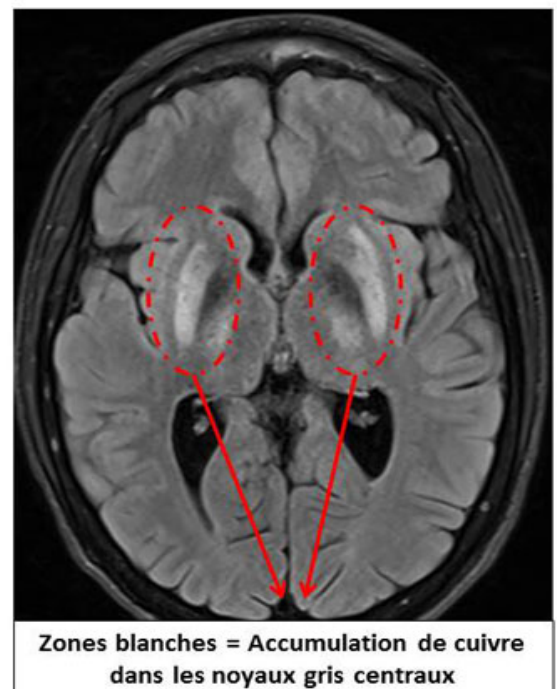


Illustration 1: Imagerie en FLAIR de maladie de Wilson, coupe au niveau des putamens

- Les maladies du groupe des porphyries, liées aux anomalies des enzymes servant à la production de l'hème, peuvent, surtout la porphyrie aiguë intermittente, prendre l'apparence d'une symptomatologie neuropsychiatrique. Une estimation de la prévalence des porphyries en population générale est posée à 0,54/100000 ou 1/10000, et estimé à 2/1000 en population « psychiatrique »^{39,72}. Le diagnostic s'effectue par dosage des acides delta-aminolévuliniques et des porphobilinogènes urinaires. Les manifestations cutanées (éruption cutanée), hépatiques (douleurs abdominales, constipation, décoloration des selles) et neuropsychiatriques (troubles de l'humeur, de la personnalité notamment) sont monnaie-courante, surtout après exposition à des thérapeutiques médicamenteuses (anticonvulsivants, antidépresseurs, antipsychotiques, pour les thérapeutiques délivrées en psychiatrie). Le traitement est spécifique au sous-type de la maladie^{39,72}.
- La xanthomatose cérébro-tendineuse, maladie liée à la mutation du gène codant pour CYP27A1, liée aux chaînes de métabolisme du cholestérol, spécifiquement la production de l'acide chénodésoxycholique nécessaire à l'élimination du cholestérol, peut, elle aussi, être confondue avec une pathologie psychiatrique. Un effet de voie alternative de catabolisme avec production de choléstanol et d'alcools biliaires se produit^{39,72}. Des dépôts lipidiques tissulaires jaunes (cutanés et cérébraux, notamment) riches en choléstanol et en cholestérol sont pathognomoniques de la maladie. Souvent s'y ajoute un déficit intellectuel congénital, avec une évolution démentielle dans la seconde ou troisième décennie de vie, éventuellement accompagné d'un syndrome extra-pyramidal. La prévalence est estimée à 1-9/100000, les signes d'accompagnement visibles à l'imagerie sont constitués par des hyper-signaux T2 de la SB et un hyper-signal du noyau dentelé du cervelet en T2, et sur le rapport Cholestérol/Choléstanol sanguin^{39,72}.

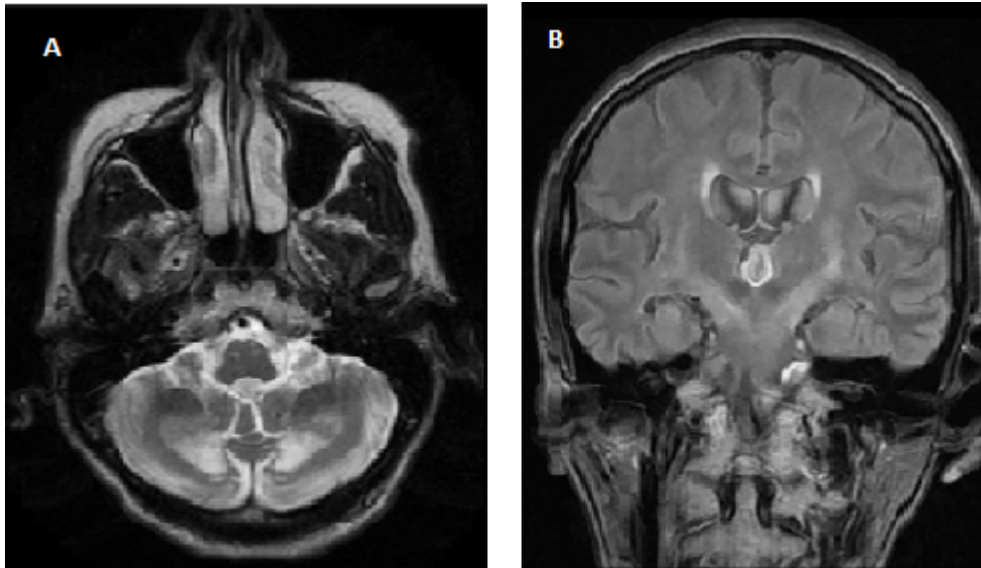


Fig 1. Brain MRI. A: Hyperintense signal on T2 in dentate nucleus and white matter in the cerebellar hemispheres. B: Signal increase in spinal corticospinal tract and periventricular white matter on FLAIR.

Illustration 2: A : Hypersignal T2 du noyau dentelé. B : Hypersignal du faisceau corticospinal en FLAIR

- Les désordres du métabolisme de l'homo-cystéine sont constitués par deux anomalies, nommément le déficit en cystathionine bêta synthase (CbS-D), de prévalence estimée de 1/20000 à 1/344000 et le déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR-D), dont la prévalence est non connue. Les signes cliniques principaux sont, pour la CbS-D, une ectopie cristallinienne, une myopie, des thromboses artérielles et veineuses, un déficit intellectuel et, pour 51% des cas, des troubles neuropsychiatriques³⁹. Pour la MTHFR-D, les signes cliniques principaux se caractérisent par des déficits neurologiques et intellectuels, une régression des acquis, voire des troubles du comportement mimant la schizophrénie. Le diagnostic s'effectue sur taux d'homo-cystéine et de méthionine sanguins, ainsi que du méthyl tétrahydrofolate plasmatique pour les suspicions de MTHFR-D. Les signes identifiables en imagerie sont des hyper-signaux T2 de la SB non spécifiques^{39,72}.
- Les anomalies du cycle de l'urée sont des maladies liées aux déficits enzymatiques du métabolisme de l'urée^{33,39,72}. Elles sont habituellement découvertes chez les nouveau-nés, mais certaines situations cliniques vont se révéler dans l'enfance ou à l'âge adulte³³. La clinique psychiatrique est variable pour cette pathologie, Bigot

rapportant en 2017 que les troubles pouvaient être de l'ordre de l'anorexie, de la dépression caractérisée, du syndrome de Münchhausen, du trouble anxieux ou de la somatisation. Il notait assez fréquemment, une histoire familiale évoquant des anomalies du cycle de l'urée. La prévalence de cette classe de maladies est estimée à 1/8000³⁸, et le test biologique de débrouillage consiste en une recherche de l'hyperammoniémie^{33,39,72}.

- La maladie de Niemann-Pick type C, qui est une maladie lysosomale, liée à une anomalie du catabolisme lipidique, principalement du cholestérol, avec accumulation lysosomale du cholestérol non estérifié ; cette accumulation a la particularité d'être neurotoxique^{39,72}. Les signes cliniques sont dominés par une hépatosplénomégalie, des troubles neurologiques majeurs avant 2 ans pour 20% des situations, mais, le plus souvent, une ataxie cérébelleuse, une dysarthrie, une dystonie, une ophtalmoplégie supra-nucléaire (quasi constante), une comitialité, et une démence progressive entre 3 et 15 ans (70%) ou plus tardivement chez l'adulte (10%). La prévalence de cette pathologie est estimée à 1/120000 naissances viables. Le diagnostic est effectué par le test à la filipine sur culture de fibroblastes après biopsie cutanée. Les signes identifiables en imagerie sont, là aussi, des hyper-signaux T2 sans spécificité^{39,72}.

Bonnot, dans son article de 2014, considère nécessaire d'effectuer un bilan pour recherche de pathologies organiques à présentation schizophrénique devant la présence des symptômes suivants, décrits comme de « premier ordre »³⁹ :

- une confusion aiguë ;
- une intensité plus importante des hallucinations visuelles que des hallucinations acoustico-verbales ;
- une catatonie ;
- un déclin cognitif progressif ;
- une résistance aux traitements ; et
- des symptômes schizophréniques fluctuants.

Associés aux symptômes dits de « second ordre » :

- un début aigu ;
- un début précoce ;

- un retard mental ; ou
- des effets indésirables décrits comme rares ou d'intensité sévère aux traitements

L'auteur recommande dans ce même article un examen clinique, une IRM cérébrale et une consultation ophtalmologique. Si ces examens rapportent des éléments en faveur des diagnostics, une poursuite de la recherche étiologique est conseillée, sinon il conseille un examen de débrouillage par homo-cystéinémie sanguine, ammoniémie, échographie abdominale si la suspicion clinique est importante³⁹.

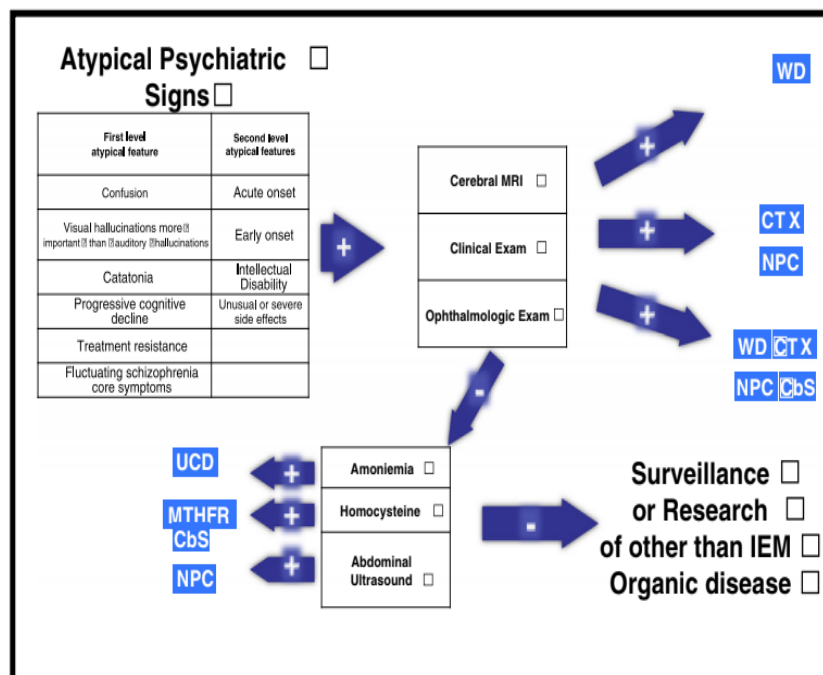


Figure 2 Diagnostic algorithm for diagnosing inborn errors of metabolism in patients with schizophrenia-like symptoms. Negative: If exams are negative and suspicion is high. Positive: Could lead to diagnoses or high suspicion of specific disease. MRI = magnetic resonance imaging; MTHFR-CbS = methylenetetrahydrofolate reductase-cystathionine beta-synthase; NP-C = Niemann-Pick disease type C; UCDs = urea cyc disorders, WD = Wilson disease.

Illustration 3: Démarche diagnostique pour les maladies métaboliques entraînant des symptômes schizophréniques. Tableau tiré de Bonnot 2014

En remarque, la résistance aux traitements ou des symptômes fluctuants associés à un début précoce de la maladie, devraient pousser à se questionner sur des diagnostics différentiels et à engager la recherche des pathologies organiques sus-nommées³⁹.

En guise de conclusion à ce rappel sur les SDTP, nous pouvons donc résumer que cette entité clinique est connue depuis longtemps mais reconnue depuis peu, elle semble être rare même si plusieurs éléments paraissent accréditer une suspicion de sous-diagnostic. Dans ce contexte, les situations cliniques évoquant une SDTP vont devoir bénéficier d'un complément d'examens clinique et para-clinique pour éliminer les diagnostics différentiels potentiels. De plus, les données cliniques et biologiques pourraient les rapprocher des TSA⁶² et un complément d'étude sur les éléments d'imagerie apparaît utile. En vue de préparer le lecteur, le présent travail va effectuer un rappel sur l'imagerie médicale, sans pour autant avoir l'ambition d'être exhaustif. L'objectif est ainsi d'introduire les termes utilisés dans la revue de littérature subséquente au lecteur pour éviter de le perdre.

Imagerie médicale

Depuis toujours, c'est-à-dire depuis les temps de l'Antiquité et des premiers intérêts pour la médecine, l'Homme a cherché à comprendre les mécanismes fondamentaux de la physiologie du corps humain. Les premières dissections et vivisections de l'Antiquité, attribuées à Hérophile de Chalcédoine²⁵⁴, étaient les tentatives initiales pour « voir au-dedans » de cette boîte noire que constituait le corps humain, tentatives visant à expliquer son fonctionnement vital.

L'absence de compréhension du lien entre la forme du cerveau et sa fonction, aux temps initiaux des sciences médicales, a entraîné un certain désintérêt pour l'anatomie de celui-ci à l'Antiquité. La dissection du cerveau humain, forme initiale et quelque peu rustre d'imagerie, était difficile du fait de la très mauvaise préservation des substances grasses du cerveau après le décès. L'anatomie cérébrale ne fut guère étudiée qu'au cours de la Renaissance et des époques suivantes, sans pour autant chercher à comprendre encore le lien entre la structure du cerveau, et sa fonction.

Les premières études en microscopie de la micro-anatomie cérébrale remontent aux années 1883 et à Camillo Golgi avec sa technique de coloration argentique¹¹³. Reprise par Santiago Ramon y Cajal, ces techniques de coloration ont réussi à montrer la micro-architecture cérébrale et inaugurèrent le début de l'ère des neurosciences modernes. Ces colorations leur vaudront le prix Nobel en 1906

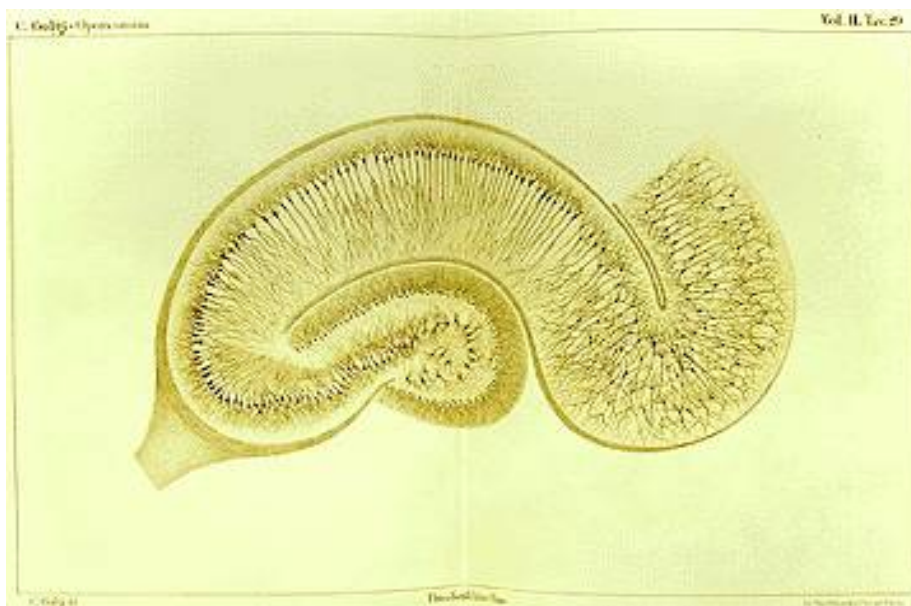


Illustration 4: Croquis de coupe argentique d'hippocampe, Camillo Golgi

Depuis 1890 et Röntgen, l'imagerie du corps humain a progressé, mue par la volonté de comprendre la physiologie humaine et par la même occasion son pendant la physiopathologie. L'imagerie du cerveau humain « *in vivo* » fut initialement constituée par la radiographie sans contraste, la pneumo-encéphalographie puis la radiographie avec contraste iodé (artériographie cérébrale). Vers 1970, via le mécénat d'EMI et les avancées de l'ordinateur, le tomodescripteur est inventé par Hounsfield, permettant la réalisation d'images en coupe et reconstructions tridimensionnelles. Malgré tout, le substratum physique de l'imagerie en transmission par RX est constitutionnellement inadapté à la discrimination fine du cerveau humain²⁵⁰.

Dans les années 1940-1950, l'invention des imageries dites isotopiques ou métaboliques, à savoir utilisant les propriétés de radioactivité intrinsèque à un élément chimique, a permis d'avoir une notion plus fine du fonctionnement cérébral. Un exemple simple, même si plus récent, est le DAT-Scan, scintigraphie à l'ioflupane iodé (Iode 123), qui va se lier aux récepteurs pré-synaptiques à la dopamine dans le striatum, permettant de mettre en évidence chez les individus souffrant d'une maladie de Parkinson le déclin des effectifs de neurones à la dopamine de la *substantia nigra*⁷⁹. Il ne s'agit là, non plus d'une imagerie structurale mais fonctionnelle, donnant une information sur le métabolisme de cet organe.

Enfin, en 1946, la découverte de la résonance magnétique des atomes par Bloch et Purcell va paver la voie vers l'invention de l'imagerie par résonance magnétique et sa précision anatomique sans égale. Les méthodes récentes d'IRM, notamment l'imagerie de diffusion et l'IRMf, ont permis une approche moderne du fonctionnement du cerveau humain typique, et aussi de la physiopathologie de nombre de troubles neurologiques^{132,154}.

Il apparaît nécessaire, dans le contexte des modalités multiples d'imagerie médicale, d'effectuer un rapide rappel historique puis de reprendre les bases physiques de ces méthodes d'imagerie.

Histoire de l'imagerie de transmission et rappel de son fonctionnement

Röntgen, en 1890, a réalisé la première radiographie d'un élément de corps humain (la main de sa femme). Il a ainsi effectué une évolution majeure dans la médecine humaine, pour la première fois un moyen permettant d'étudier l'anatomie sans ouvrir le corps était trouvé. L'utilisation d'un tube à fluorescence générant un rayonnement classé par Röntgen comme « *X-Strahlen* » (« rayons X ») a constitué la base de cette découverte²⁵⁰.

La première image d'une radiographie d'un corps humain fut celle de la main de la femme de Röntgen, intitulée « *Hand mit Ringen* ».



Illustration 5: Hand mit Ringen

Bocage en 1920, Vallebona en 1930 vont chercher à améliorer la visualisation d'un objet via vue en coupe (dite "tomographique"). Johan Radon, un mathématicien autrichien, va inventer le théorème qui porte son nom et qui permet « la reconstitution d'une information à partir de plusieurs projections »²⁵⁰.

Autres angles de projection :

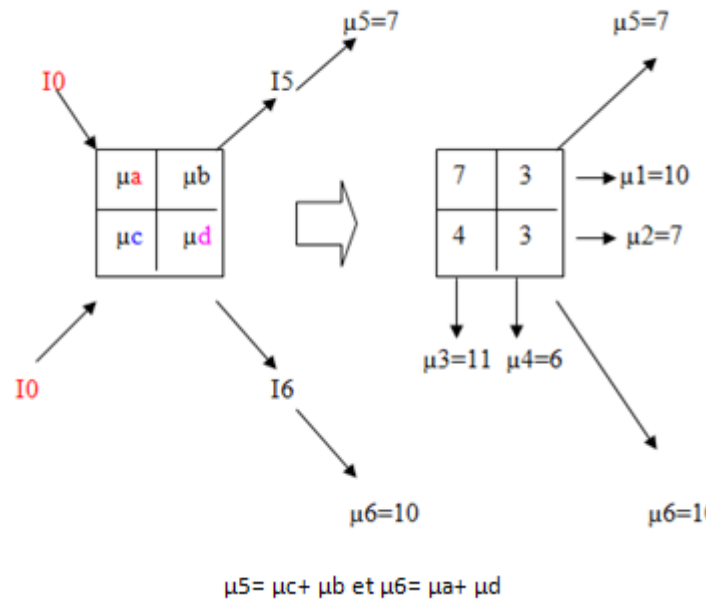


Illustration 6: Reconstruction des atténuations par projection

Oldendorf, en 1961, neurologue de son état, et inconditionnel de trains électriques, va bricoler dans son garage un appareil permettant l'acquisition d'images transverses par rétroprojection et reconstruction²⁵⁰.



Illustration 7: Reconstruction des atténuations par projection, appareil d'Oldendorf

Mc Cormack, professeur de physique, va en 1963 théoriser les solutions mathématiques à la tomographie²⁵⁰.

En 1965, Kuhl, Ane et Eaton en Pennsylvanie vont développer un appareillage permettant l'acquisition d'images tomographiques axiales thoraciques. Mais toujours pas d'appareil utilisable en clinique²⁵⁰...

Qu'ont en commun ces découvertes ? Elle préfigurent tranquillement l'idée d'une série d'image acquises au moyen d'un mouvement circulaire autour d'un point d'intérêt, en utilisant des

solutions mathématiques aux équations régissant l'atténuation des rayons le long des tissus traversés, pour calculer les caractéristiques physiques de ces mêmes tissus²⁵⁰.

En 1967, Hounsfield bénéficie d'un apport financier considérable par son mécène, EMI, directement issu des gains liés aux albums de Beatles. Ce financement permet en 1968 à Hounsfield de développer le premier tomodensitomètre à rayons X, modalité d'imagerie médicale révolutionnaire pour l'époque. Du prototype conçu en 1968 au scanner clinique de 1971, et à la validation clinique en 1972, il n'y aura qu'un pas. Il va, avec cet appareil, cumuler les diverses avancées présentées ci-dessus en tomographie, mathématiques de reconstruction et physique, pour aboutir au premier appareil utilisable en clinique²⁵⁰.

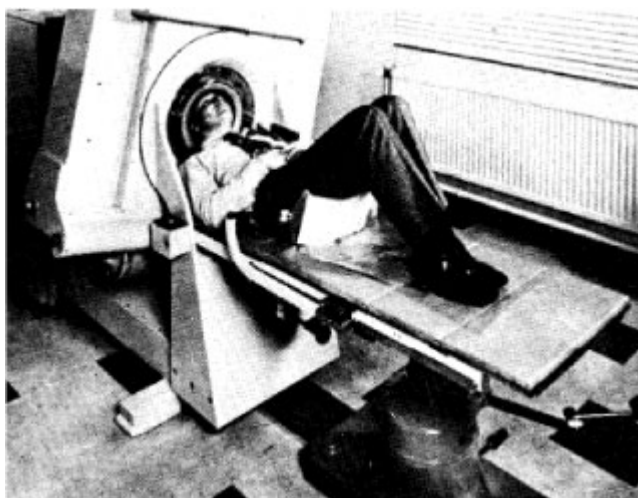


Illustration 8: Tomodensitomètre de Hounsfield, 1971.

Le principe utilisé dans l'imagerie de transmission est celui de l'atténuation d'un rayonnement X selon les matières qu'il traverse. La tomodensitométrie assistée par ordinateur utilise "simplement" l'ordinateur pour calculer les solutions aux équations de reconstruction et reconstruire l'image, passant de 4 minutes par coupe (1971) à une acquisition cérébrale sans injection en moins de 10 secondes actuellement²⁵⁰.

De nos jours, le TDM est une des modalités préférentielles pour le débrouillage en clinique humaine, mais peu utile en recherche en psychiatrie, spécifiquement en raison de l'absence de contraste majeur entre substance grise et substance blanche. Elle reste néanmoins une technique critique pour la tomographie par émission de positons, permettant la carte d'atténuation du sujet et la prédiction du comportement du détecteur. Il s'agit d'une modalité irradiante mais néanmoins quantifiable (via les unités Hounsfield) d'imagerie cérébrale.

Histoire de la médecine nucléaire et rappel de son fonctionnement

L'imagerie isotopique, autre grande modalité d'imagerie médicale en neurosciences, est née en même temps que la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel en 1896⁷⁹.

La découverte de la radioactivité artificielle, datée de 1934 par Irène et Frédéric Joliot-Curie, ouvre l'idée d'un marquage des processus biologiques via des éléments artificiels, et George de Hevesy, en 1935, explore la fixation du Phosphore 32 dans l'organisme du rat ainsi que la décroissance de la radioactivité dans le corps du muridé au cours du temps^{79,179}.

En 1938, le technétium 99 métastable, l'isotope le plus utilisé dans le monde de nos jours en médecine nucléaire, est découvert par Segre^{79,179}.

De façon générale, les isotopes utilisés en médecine nucléaire peuvent être des émetteurs Bêta moins (β^-), bêta plus (β^+), ou gamma (γ). Les émetteurs alpha (α) ne sont pas utilisés en médecine nucléaire diagnostique, en raison de leurs caractéristiques physiques qui ne se prêtent pas à une utilisation du fait de leur distance de parcours minimale (de l'ordre du millimètre), ainsi que de leur potentiel de dommages biologiques^{79,179}. Pour des compléments d'informations, se référer à l'[annexe 2](#).

Pour résumer l'idée sous-jacente à l'imagerie en médecine nucléaire, le modèle suivant peut être un bon départ. L'administration d'un radio-pharmaceutique, constitué d'un isotope radioactif (radio-marqueur) couplé (ou non) à une molécule à distribution particulière (traceur) va entraîner une accumulation du radio-pharmaceutique dans un organe cible. Cette accumulation est dictée par le traceur, qui est censé marquer plus ou moins fidèlement un processus physiologique ou pathologique. La désintégration du radio-isotope va entraîner l'émission d'un photon γ qui est capté par un appareillage extérieur, soit une γ -caméra dans la « *Single Photon Emission Computerised Tomography* » (SPECT), soit un caméra PET (« *Positron Emission Tomography* »)¹⁷⁹. La détection va s'effectuer dans le capteur de l'appareil, qui va convertir le photon de haute énergie issu de la désintégration en photon de longueur d'onde plus longue (spectre du visible) puis en courant électrique permettant son comptage par l'ordinateur associé à l'imageur. L'enregistrement permet soit, dans une démarche grossièrement similaire à celui du tomodensitomètre, de reconstruire le point d'émission du photon (SPECT, méthode par rétro-projection), soit de capter les photons de coïncidence (PET) et de reconstruire le point d'émission du couple de photons au moyen de

l'intersection des droites de projection des photons d'annihilation^{79,179}. Il s'agit d'une modalité irradiante d'imagerie cérébrale. Elle est aussi quantifiable.

Les imageurs SPECT (*Single Photon Emission Computerised Tomography*) vont capter les photons (un seul photon est nécessaire pour l'enregistrement du coup) et reconstruire par rétroprojection (pour les plus anciens, et pour simplifier) les zones de désintégration et montrer ainsi les zones d'intérêt accumulant le radio-pharmaceutique. Il s'agit d'un appareillage constitué de senseurs plans positionnés autour du patient selon des orientations particulières en fonction des organes étudiés. Habituellement, les SPECT vont être utilisés avec du Technétium 99m ou de l'Iode 123, couplés à divers traceurs^{46,79,179}.

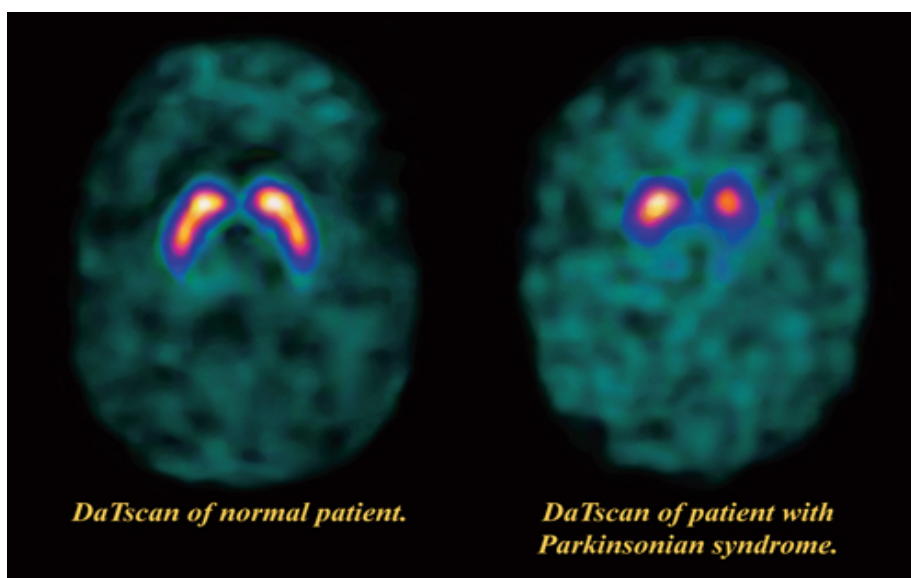


Illustration 9: Exemple d'Imagerie Isotopique SPECT : DaTScan

Les imageurs PET vont capter les photons d'intérêt et reconnaître les paires de coïncidence (notion de fenêtre temporelle) de photons d'annihilation, et reconstruire par projection des droites d'annihilation la zone de l'annihilation (cf parcours du positon dans la matière, **annexe 2**). Ce processus diffère quelque peu de celui de la désintégration, et constitue une des limitations de résolution spatiale intrinsèque à l'imagerie PET. Les imageurs PET sont associés à un TDM de façon quasi-systématique, en raison, pour la correction de l'atténuation photonique dans le corps du patient, de la nécessité d'une « carte d'atténuation », permettant l'extrapolation du comportement des photons d'annihilation, sachant le comportement des photons X du TDM embarqué^{7,165,179}.

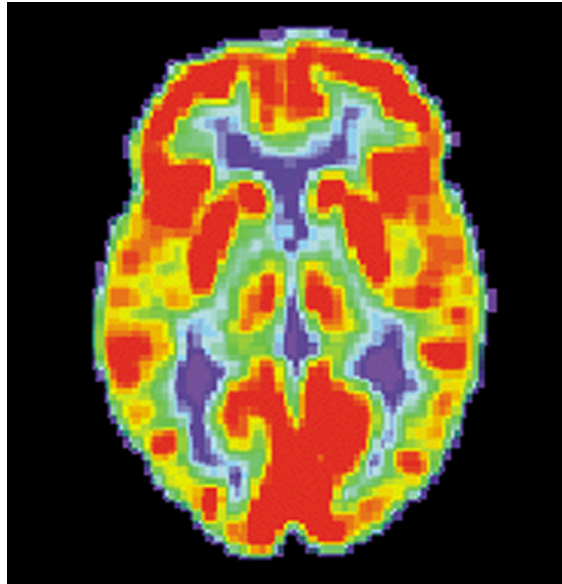


Illustration 10: Exemple d'Imagerie Isotopique PET : imagerie cérébrale au 18FDG

La différence tient principalement dans l'énergie du photon d'intérêt et donc la capacité d'atténuation du capteur. La différence entre un capteur adapté à la réception de photons du Tc99m (iodure de sodium boosté au thallium) et ceux adaptés aux réceptions des photons d'annihilation (BGO/LGO/GSO) tient en la composition du cristal adapté à l'énergie du photon considéré (cf équation d'atténuation)¹⁷⁹.

L'intérêt en psychiatrie de l'imagerie isotopique est la multiplicité de traceurs d'intérêts, ainsi que la potentialité de personnalisation du traceur au récepteur d'intérêt. L'autre avantage est la potentielle quantification de l'imagerie isotopique en termes de recherche. L'étude du métabolisme cérébral au 18-FDG, l'étude de la perfusion cérébrale à l'HMPAO marqué au Tc-99m ou à l'EDC marqué au Tc-99m voire le marquage des récepteurs dopaminergiques r-D2 au raclopride lié au carbone 11, ou le marquage des transporteurs présynaptiques à la dopamine par l'ioflupane lié à l'iode 123 sont autant de possibilités pour la recherche en psychiatrie^{79,179}.

Histoire de l'IRM et rappel de son fonctionnement

L'Imagerie par Résonance Magnétique est une des modalités modernes d'imagerie médicale. L'élément physique utilisé pour l'acquisition du signal utile en IRM est basé sur la résonance magnétique nucléaire. Initialement, la découverte du moment magnétique atomique par Isidor Isaac Rabi, en 1933, a pavé la voie vers la découverte subséquente de Bloch et Purcell, en 1946, du phénomène de RMN. Le concept basique de la RMN est le constat que les atomes à moment magnétique non nul sont sensibles, dans un champ magnétique statique, à une impulsion électromagnétique de fréquence bien spécifique. Cette impulsion radiofréquence (RF) va leur communiquer de l'énergie, qu'il vont restituer à un rythme bien particulier selon une impulsion radiofréquence décroissante. Initialement, la RMN fut utilisée pour caractériser la composition de milieux via la spectroscopie par résonance magnétique dans les années 1950. Lauterbur invente, en 1973, ce qu'il appelle zeugmatographie, une méthode d'imagerie utilisant la RMN, via reconstruction par rétroprojection. Mansfield, en 1975, utilise cette méthodologie pour réaliser les premières images du corps humain. Ces découvertes vont leur valoir le prix Nobel en 2003 pour cette invention. Rendu possible par l'évolution des sciences informatiques, électroniques et mathématiques, ces découvertes ont permis l'utilisation routinière de l'IRM à notre époque^{132,153}.

La résonance magnétique nucléaire est le concept physique initial permettant l'acquisition des images. Le spin du proton est égal à $\pm\frac{1}{2}$, c'est une valeur caractéristique de cette particule. Il peut être ou « *up* » ou « *down* », selon que la valeur soit égale à $-\frac{1}{2}$ ou $+\frac{1}{2}$. Considérant un champ magnétique statique appelé B_0 , l'orientation du moment magnétique de l'atome s'effectue dans l'axe du champ magnétique dans lequel « baigne » l'atome considéré. L'alignement n'est pas parfait, et les moments de chaque atome d'hydrogène considérés vont effectuer un mouvement de rotation autour de l'axe du vecteur B_0 . Ce mouvement est appelé mouvement de précession, décrivant la forme d'un cône. La fréquence de rotation de ce moment magnétique est définie par la formule suivante^{132,153}.

$$\nu_0 = (-\gamma B_0)/2\pi$$

Où ν_0 est la fréquence de Larmor à un B_0 donné, γ est le rapport gyromagnétique de l'atome considéré dans un champ B_0 donné (pour l'hydrogène, $\gamma/2\pi$ est égal à 42,6MHz).

Les fréquences de précession pour les champs magnétiques utilisés en clinique humaine sont dans la gamme des ondes radio.

Les populations de protons vont en réalité s'aligner dans un sens soit parallèle, soit antiparallèle au vecteur B_0 , et en raison d'une différence de niveaux énergétiques entre ces deux sens, une différence minime de population d'atomes va se former, selon la loi de Boltzmann. Cette différence est de 4 atomes de différence pour deux million d'atomes d'hydrogènes à 1 T. Il s'agit d'un nombre très faible, l'IRM est donc une modalité peu sensible d'imagerie^{131,152}. La différence d'énergie est définie par la formule suivante^{132,153} :

$$\Delta E = \gamma B_0$$

Avec ΔE différence d'énergie entre les protons à sens parallèle et anti-parallèle, γ le rapport gyromagnétique et B_0 la valeur du champ magnétique auquel les protons sont exposés.

La différence énergétique va donc entraîner, pour un échantillon de protons, une aimantation résiduelle non nulle. Cette aimantation est la base de l'image en IRM, et un phénomène de résonance magnétique des noyaux va permettre d'amplifier ce signal, et par la même occasion d'effectuer son recueil^{132,153}.

La présence d'un moment magnétique non nul du noyau n'existe que chez certaines configurations nucléaires, le noyau ^1H d'hydrogène est un exemple, tout comme l'isotope ^{31}P ^{132,153}.

B_0 désigne le champ magnétique environnemental statique dans lequel est considéré un échantillon de protons (le « bain », si l'on reprend l'image précédente).

B_1 désigne l'impulsion radiofréquence de perturbation du système, utilisée pour donner de l'énergie au système. Un solénoïde, dans lequel un courant alternatif oscillant circule à la fréquence de Larmor (fréquence correspondante au rapport gyromagnétique de l'atome au B_0 appliqué) va générer cette impulsion radiofréquence^{132,153}.

Ainsi, le phénomène de RMN est utilisé pour permettre la majoration et l'amplification de l'aimantation résiduelle non nulle. Il s'agit de délivrer une énergie au système, et ainsi exciter l'échantillon des protons. Cette excitation une fois achevée, le système va regagner son état de repos en relarguant de l'énergie, énergie qui va pouvoir être perçue par le même solénoïde qui a permis l'excitation (l'antenne radiofréquence de l'IRM), en raison de la différence de population entre les sens parallèles et antiparallèle. Le courant électrique induit dans le solénoïde va ainsi décroître, cette décroissance est appelée en anglais « *free induction decay* »,

décroissance libre de l'induction, ou aussi signal de précession libre^{132,153}. Le signal « FID » est l'élément physique constituant la base de l'information utilisée en IRM.

Pour reprendre l'image du bain, dans lequel flotte un objet, alors l'impulsion radiofréquence va être la poussée effectuée sur l'objet flottant (la perturbation du système) et le signal FID la façon dont l'objet va remonter.

Ce signal décroît (l'énergie émise s'estompe) selon deux valeurs constantes pour un tissu donné, appelés temps de relaxations longitudinal et transversal.

Le temps de relaxation longitudinal, aussi appelé « T1 », ou temps spin-réseau, caractérise le temps nécessaire à la récupération de 63% de l'aimantation longitudinale à l'équilibre. Le T1 n'est pas directement accessible mais certaines astuces permettent de l'enregistrer par le truchement de préparation particulières aux séquences^{132,153}.

Le temps de relaxation transversal, aussi appelé « T2 », est appelé temps spin-spin, il correspond au temps nécessaire à la récupération de 37% de l'aimantation transversale d'équilibre. Le T2 est directement accessible dans le signal FID.

L'intensité du signal est corrélée à la densité de protons, au choix de pondération selon ou T1, ou T2, ou les deux^{132,153}.

$$S = K \cdot [H] \cdot (1 - e^{-TR/T1}) \cdot e^{-TE/T2}$$

Illustration 11: Formule exprimant le signal RMN selon TR, TE, T1, T2, et la densité protonique

S est l'intensité du signal, K une constante, [H] la densité protonique, et les deux termes suivants pondérables selon les TR et TE pour obtenir le signal désiré

Ensuite, pour passer de la précession libre à l'image, il est nécessaire d'arriver à effectuer une localisation spatiale du signal. Les ondes radio ne peuvent être limitées à une région du corps en particulier. Sont donc utilisés ce que l'on appelle les gradients du champ magnétique statique, correspondant à des variations minimales de l'intensité de B₀ selon un axe décidé par le manipulateur radio. La localisation spatiale du signal s'effectue en 3 étapes, appelées sélection de coupe, codage de phase, et codage en fréquence^{132,153}. L'utilisation d'un domaine fréquentiel pour la localisation des voxels oblige à un passage par une transformée de Fourier.

Le détail de l'acquisition du signal, tout comme la localisation de celui-ci, ne sera pas explicité du fait de la complexité et de la relative inutilité dans le travail actuel.

De même les séquences/chronographes ne seront pas expliquées. Les deux stratégies d'excitation sont la technique d'écho de spin et celle d'écho de gradient. Les séquences, c'est à

dire les moments d'excitation puis d'acquisition, sont définies par leur temps d'écho TE, leur temps de répétition TR, éventuellement leur temps d'inversion TI, éventuellement leur angle de bascule α (cas du gradient d'écho), la sélection des coupes, ainsi que la matrice de la coupe et le champ de vue (« *Field of View* », FOV)¹⁵³.

Il faut comprendre que les séquences classique d'IRM sont des séquences dites « pondérées » en T1, en T2, ou en densité de protons. Un rapide coup d'œil à la formule en **illustration 11** montre que tout ou partie des 3 termes de l'équation peuvent être modifiés selon l'intérêt du radio-diagnosticien, ce qui permet de recueillir un signal pouvant être différent pour un tissu donné selon les caractéristiques de la séquence.

Il convient donc d'utiliser une séquence choisie, et de la respecter pour chaque patient qui bénéficie d'une acquisition en recherche. De même, il apparaît important de conserver, ou une marque spécifique d'appareil (voir une version donnée des logiciels constructeurs...), ou, à défaut un constructeur donné pour la reproductibilité des données. L'objet du présent travail n'est pas de palabrer sur les certifications de conformité DICOM, mais il semble important de rappeler que les environnements informatiques des différentes marques d'appareils ne sont pas strictement superposables et peuvent parfois différer. Les types d'imagerie par RMN pouvant être utilisés en pratique clinique ou en recherche, actuellement, vont à présent être passée en revue.

Imagerie spectroscopique

Première utilisation historique, la spectroscopie par résonance magnétique permet d'identifier les spectres de résonance des atomes d'hydrogène (ou autre atomes à spin nucléaire non nul). Ces spectres de résonance varient selon les autres atomes environnants¹⁵³. L'idée de base est celle d'effectuer une acquisition en annulant le signal de l'eau et donc de recueillir celui des atomes d'hydrogène intégrés à d'autres molécules.

En imagerie cérébrale, les molécules d'intérêt en B_0 actuels vont être le lactate (marqueur de métabolisme anaérobie), le N-Acétyl-Aspartate (marque de souffrance neuronale), la somme Créatine et Phospho-Créatine (témoins de densité cellulaire) et la Choline (marquant elle l'état des membranes cellulaires) mais l'émergence des IRM haut champs permet de raisonnablement penser rechercher d'autres spectres moléculaires dans le cerveau humain¹⁰⁸. Une des caractéristiques de l'imagerie spectroscopique est la résolution spectrale, c'est-à-dire la capacité à discriminer les spectres de différentes molécules. Elle est liée à l'intensité de B_0 .

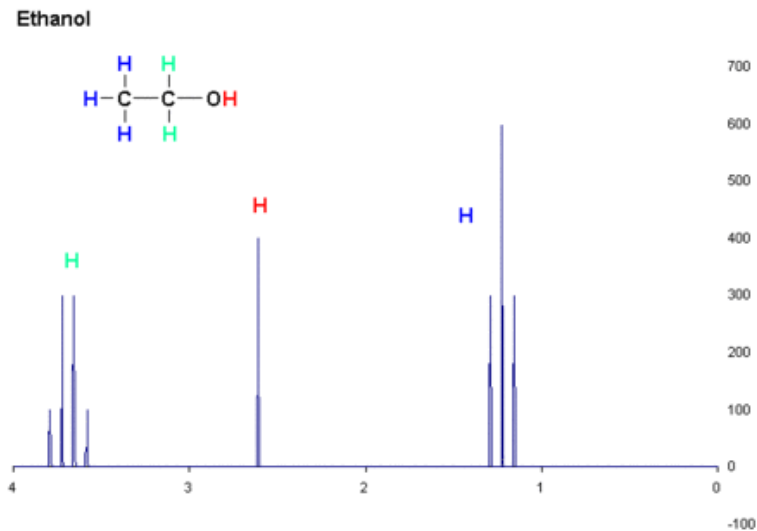


Illustration 12: Spectre RMN du proton dans la molécule d'éthanol

Imagerie structurale

Liée à la possibilité de localisation spatiale du signal de précession libre, l'imagerie anatomique est une des modalités les plus utilisées à l'époque actuelle. Les possibilités de choix en terme de séquences et de pondération (T1, T2, T2*...) en font une possibilité d'évaluer de nombreux paramètres biochimiques et biologiques. Les résolutions maximales et les temps d'acquisitions, ainsi que le contraste recherché, sont les éléments de choix des différentes séquences. Parmi les séquences utilisées existent¹⁵³ :

- **Les séquences dites pondérées en T1.** Ces séquences vont classer les tissus selon leur T1 de façon prédominante. L'intérêt majeur est la possibilité d'acquérir les images avec des TR très courts (de l'ordre de 10ms) permettant une acquisition, via les protocoles d'imagerie 3D, d'images à haute résolution spatiale, à voxels de petit volume, et ceci en un temps raisonnablement court. Ces séquences T1 3D sont d'une grande utilité, notamment en cas d'utilisation d'algorithmes de segmentation et volumétrie, ou dans le recalage d'image¹⁵³.

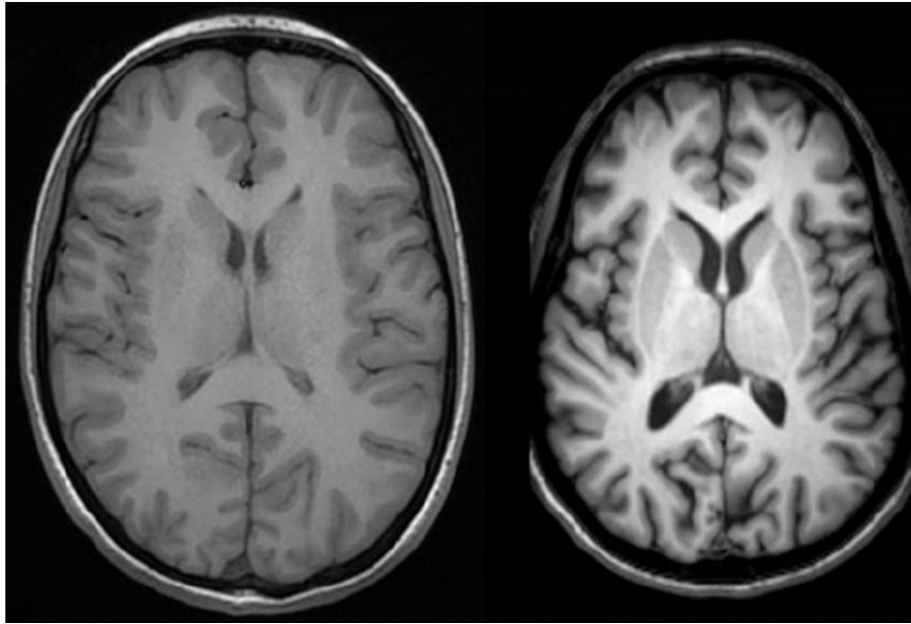


Illustration 13: Images IRM pondérées en T1

- **Les séquences dites pondérées en T2.** Ces séquences vont, là aussi, classer les tissus selon leur T2 de façon prédominante. L'intérêt majeur est un contraste plus important des phénomènes œdémateux¹⁵³.
- **Les séquences dites d'inversion-récupération,** elles, vont jouer sur l'application d'une radiofréquence particulière qui va préparer le tissu, et permettre une stratégie pour « tricher » et annuler un signal. Par exemple la séquence FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) va annuler le signal de l'eau libre et du LCS, permettant une majoration du contraste des zones oedématisées du cerveau en adoptant une pondération T2¹⁵³.
- **Les séquences dites T2*(T2 star / T2 étoile)** vont, elles, classer les tissus selon le T2*, autre constante des tissus qui est, elle, influencée par les variations locales du champ B₀ effectif (en résumé, comme le proton va être influencé par les objets paramagnétiques dans son environnement moléculaire proche). L'intérêt en recherche réside dans les utilisations de produits de contrastes paramagnétiques ainsi que dans la visualisation sans produits de contraste des dépôts ferreux (exemple dans le post-traumatisme crânien)¹⁵³.

- **Imagerie en diffusion.** L'imagerie de diffusion, inventée par Le Bihan et collègues, consiste en l'évaluation de la perte de signal liée à la mobilité des molécules d'eau dans un volume donné. Cette perte de signal est proportionnelle à l'intensité des mouvements d'eau. L'utilisation de modèles mathématiques (tenseur de diffusion...) permet de tenter d'identifier les directions préférentielles de diffusion de l'eau, en tirer des paramètres (anisotropie fractionnelle, diffusion radiaire...) et donc, en imagerie cérébrale, d'identifier, entre autres, les sens des fibres axonales dans le cerveau. Des algorithmes informatiques permettent ensuite, via ces cartes de direction de diffusion préférentielle, de réaliser des reconstructions de ces fibres de substance blanche (reconstructions dites « tractographiques »)^{153,164}.
- **Relaxométrie.** Le signal pondéré selon un des temps de relaxation est un signal qui va être issu de la densité de protons ainsi que des variations des deux autres termes que l'on va soit maximiser soit minimiser. La densité de protons est un élément confondant. Dans ce contexte a été développé les techniques de cartographie des T1 et T2. Par exemple, deux acquisition à différents temps d'écho permettent le calcul de la valeur T2 des voxels considérés. Deux acquisitions ou plus à divers angles de bascule ou de TR différents vont permettre eux de calculer les valeurs T1 des voxels, tout comme plusieurs acquisitions à différents temps d'inversion ¹⁷². On entre, dans ce contexte, dans une imagerie quantitative.



Illustration 14: Tractographie réalisée via imagerie de diffusion

Imagerie fonctionnelle

Il s'agit d'une modalité d'imagerie qui consiste en la visualisation indirecte de l'activité du cerveau. **Il existe deux stratégies principales**, le BOLD (*blood oxygenation level dependant*) et l'ASL (*arterial spin labeling*), qui vont dans les deux cas utiliser **l'augmentation du débit cérébral dans les zones activées de l'encéphale comme phénomène physiologique d'intérêt**. Le concept de paradigme d'activation (« l'épreuve à faire ») est ainsi crucial, tout comme les intervalles libres d'activités... Ces derniers temps, les protocoles de recherches vont aussi considérer ce que l'on appelle le « *resting-state* », c'est à dire une acquisition d'imagerie fonctionnelle sans épreuve, évaluant l'activité au repos¹⁵³.

- **Le BOLD** va utiliser la variation des taux d'oxygénation de l'hémoglobine dans les zones activées, la majoration du débit sanguin cérébral dans ces zones entraîne une désoxygénation moins importante, et une augmentation relative de l'oxy-hémoglobine contre la désoxy-hémoglobine. L'oxy-hémoglobine étant diamagnétique, contrairement à la désoxy-hémoglobine qui est, elle, paramagnétique, le signal T2* du cortex hyper-vascularisé va être plus fort de quelques pourcents en situation d'effort versus repos. Une comparaison des acquisitions T2* avant et pendant épreuve permettant d'identifier les zones « activées », si tant est que les conditions soient réunies, (et si il existe une imagerie T1 3D pour recalcr les images T2* et retrouver la zone activée...)¹⁵³.
- **L'Arterial Spin Labelling** est une autre stratégie, qui utilise, elle, une aimantation particulière centrée sur les axes vasculaires du patient, qui vont être « marqués » lors d'une phase d'aimantation, et recueillis sur une phase « d'écoute ». Là aussi, la différence entre les signaux recueillis en phase d'activité et en phase de repos va permettre l'identification des zones cérébrales activées^{95,263}.

Comme nous l'avons donc vu, les modalités d'imageries d'intérêt sont multiples. Les options sont nombreuses pour examiner l'anatomie, la constitution chimique, les réactions biologiques dans le cerveau humain.

Maintenant que ce rappel sur les éléments d'intérêt en terme et d'enjeux (histoire de la SDTP, biomarqueurs de la schizophrénie précoce, diagnostic différentiel avec les TSA) et de moyens (imagerie isotopique, par résonance magnétique) nous allons voir les connaissances actuelles en matière de schizophrénies à début très précoces.

Revue de la littérature, SDTP et imagerie

Introduction

Comme nous l'avons vu au cours du chapitre précédent, les SDTP sont un sous-groupe rare des schizophrénies.

Actuellement, deux équipes, américaines, se sont déjà intéressées à l'imagerie cérébrale chez les SDTP²²⁷.

La plus importante cohorte, débutée dans les années 1990 est celle du National Institute of Mental Health à Bethesda dans le Maryland et dirigée par Judith Rapoport. Issue d'une cohorte visant à étudier le développement typique de l'enfant et notamment de son cerveau, elle est actuellement forte d'environ 200 patients. Ordóñez a, en 2015, effectué une revue des résultats des études réalisées par cette équipe au cours des 25 dernières années. Utilisant la même séquence pondérée selon le T1, elle a comme force une reproductibilité importante²⁰².

L'autre cohorte, menée par l'université de Californie à Los Angeles par Rochelle Caplan, est forte d'une quarantaine de sujets^{41,222}. Elle est moins reproductible car n'a pas bénéficié d'une acquisition similaire au cours des années, mais reste issue d'un groupe homogène d'enfants.

Dans le contexte du travail présent, il apparaissait crucial d'analyser les découvertes de ces équipes ainsi que les autres publications présentes dans la littérature scientifique actuelle.

Matériel et méthodes

Stratégie de recherche

Une revue systématique de la littérature a été effectuée sur une période couvrant de janvier 1997 jusqu'à mars 2019 en suivant les critères PRISMA¹⁸⁸.

Le travail a porté sur la base de donnée PubMed en utilisant les équations de recherche suivantes :

- [childhood+onset+schizophrenia + MRI] ;
- [very+ early + onset +schizophrenia + MRI] ;
- [children + schizophrenia + MRI] ;
- [child + onset + schizophrenia + MRI] ; et
- [childhood+ onset + schizophrenia + PET].

Critères de sélection

Les études furent considérées éligibles pour l'inclusion si elles présentaient les critères suivants :

- textes en anglais ;
- sujets étudiés, présentant une schizophrénie à début très précoce, soit un début avant l'âge de 13 ans, définition utilisée par le NIMH en date de la revue actuelle ;
- modalité d'imagerie cérébrale précise soit des IRM, soit des TEMP, soit des TEP, avec un protocole d'acquisition explicite ;
- doses de radio-pharmaceutiques ainsi que l'activité injectée, soit les caractéristiques d'acquisition IRM utilisée ; et
- pour les IRM fonctionnelles si les paradigmes d'activations ou, à défaut, la mention d'une acquisition « *resting-state* » étaient mentionnées.

Les études furent exclues :

- si les sujets ayant présenté un âge de plus de 13 ans au déclenchement de la maladie étaient inclus ; et
- si il n'y avait pas de description explicite des paramètres d'acquisition.

Récupération des informations

Les informations furent extraites et classés par un des auteurs (J.E.) et vérifiées par l'autre auteur (N.C.)

Il s'agissait des informations suivantes :

- l'âge moyen et l'écart type pour les SDTP et les sujets contrôles ;
- les effectifs des populations ;
- la définition des critères d'âges de début de la maladie ;
- la durée de la maladie, âge moyen, écart type de l'âge de début de la maladie, et limites de l'âge de début.

Nous avons aussi extrait :

- la définition de la SDTP, avec notamment la version du DSM utilisée pour les critères d'inclusion ;
- la puissance du champ magnétique de l'imageur IRM ; et
- les régions d'intérêt ciblées par l'étude (zone cérébrale, etc...).

Résultats

Références

Le résultat de la recherche sur la base de données PubMed est affiché dans l'illustration 15

Les diverses équations ramenèrent les résultats suivants :

- [childhood+onset+schizophrenia + MRI] ramena 213 articles différents ;
- [very+ early + onset +schizophrenia + MRI] ramena 357 articles différents ;
- [children + schizophrenia + MRI] ramena 542 articles différents ;
- [child + onset + schizophrenia + MRI] ramena 202 articles différents ; et
- [childhood+ onset + schizophrenia + PET] ramena 6 articles différents.

Nous avons trouvé plus d'un millier de références affinées en 52 articles pour notre revue.

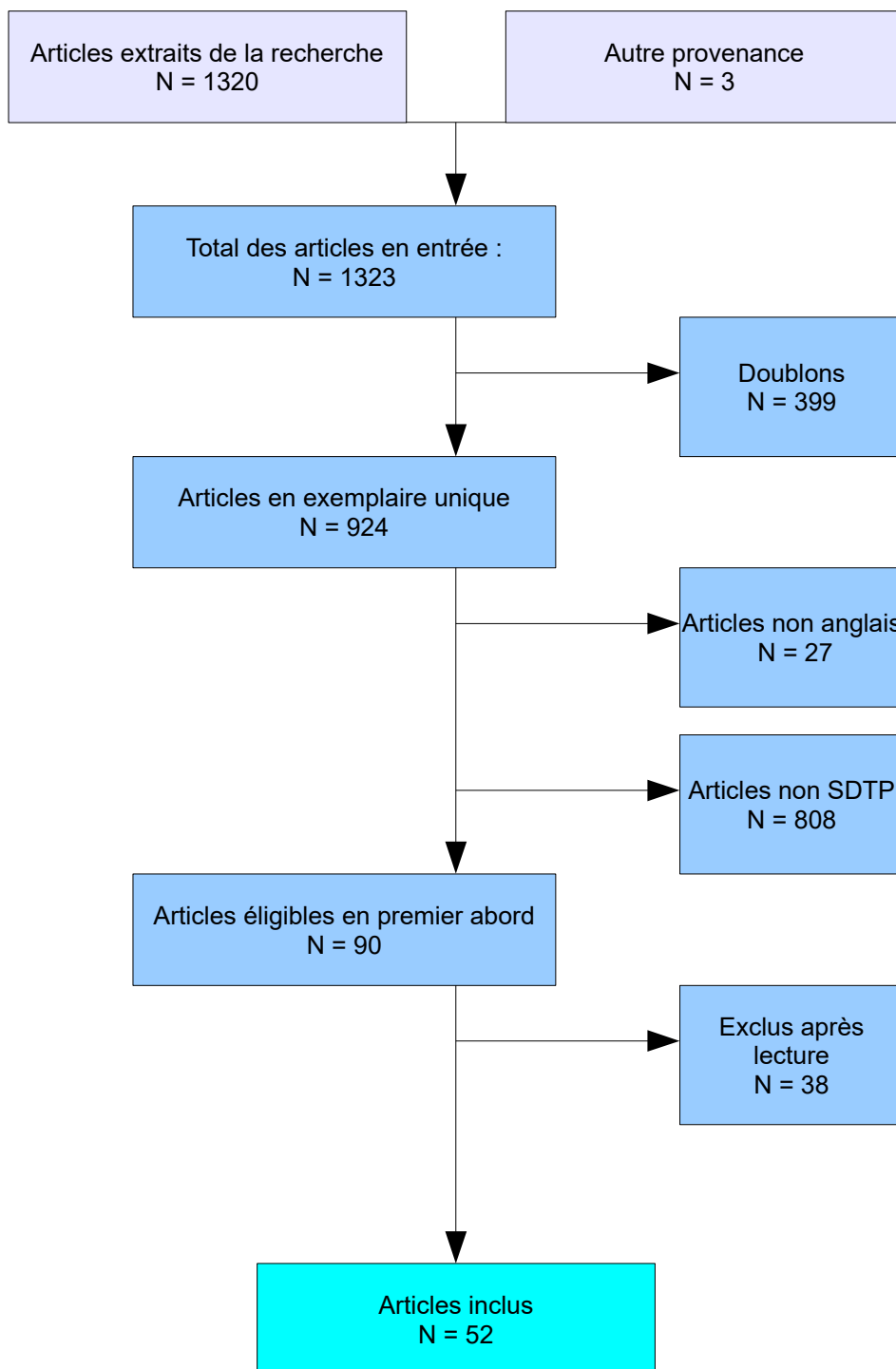


Illustration 15: Diagramme de flux des articles de l'étude

Populations et caractéristiques cliniques des études

Les caractéristiques principales des études sont présentées en **tableau 3**.

Nous avons trouvé des définitions de la schizophrénie de l'enfant variables selon la date de l'étude avec une référence aux définitions du DSM III, jusqu'au DSM IV-R.

Nous avons aussi trouvé que la définition des schizophrénies à début très précoce a glissé en cours d'études aux environs de 2003, passant d'un âge de moins de 12 ans à un âge de moins de 13 ans.

Aucune étude n'a utilisé comme référence le DSM III, 10 études ont utilisé le DSM III-R (soit 18,8 %), 33 ont utilisé le DSM III-R ou le DSM IV (soit 62,2 %) et 10 n'ont pas défini les critères utilisés (soit 18,8 %).

Il est évident que malgré les âges de début de la maladie inférieurs à 13 ans, rares furent les enfants qui ont bénéficié d'une imagerie avant leur 13^{ème} anniversaire.

Nous avons noté des données manquantes pour plusieurs articles comportant notamment les durées d'évolution et les âges d'apparition de la maladie. Dix-huit études rapportaient l'âge de début de la maladie, soit 34,6 % des études, et la durée d'évolution était rapportée dans seulement 4 études soit 7,7 %.

Caractéristiques des acquisitions

La première constatation utile est celle que l'étude du NIMH a utilisé le même imageur avec la même séquence d'acquisition IRM au cours de son étude longitudinale. Cette acquisition en « *Spoiled Recalled Gradient Echo* » (SPGR, séquences en écho de gradient avec destruction de l'aimantation résiduelle) utilisait un champ de vue de 24 cm par 24 cm, avec une matrice de reconstruction en 192 par 256, scindée en 124 coupes. Le TE fut de 5 ms, le TR de 24 ms, pour une acquisition rapide des données en T1. Il s'agit d'une séquence simple, stable avec le temps, et très reproductible.

Les autres études, cinq au total, n'ont pas utilisé ce protocole d'acquisition. Seese en 2010 a utilisé une acquisition en SPGR pour le recalage de la spectroscopie mais sans mentionner les paramètres exacts de cette même séquence²²². Brooks, en 1997, utilise une séquence T2 pour recalibrer la spectroscopie⁴⁵. Borofsky utilise, pour le recalage de son étude en BOLD, un EPI⁴¹. Taylor, en 2005, utilise un SPGR pondéré T1 mais utilise une matrice en 256 par 256²⁴⁰. L'étude de De Arruda en 2014 mentionne l'utilisation d'un « *echo planar imaging* » mais, là

aussi, sans mentionner ni la séquence de recalage ni ses paramètres exacts⁶⁸.

Loeb, en 2018, va choisir la séquence MPRAGE pour l'acquisition des images T1 anatomiques (pas de précisions de la séquence utilisée), puis une acquisition en « *single shot EPI* » avec TR = 2,7 s, TE 28 ms, voxel de 3,75 mm * 3,75 mm * 3 mm¹⁶⁸.

Enfin, tous les articles éligibles sauf quatre ont pris des IRM en 1,5 T, hormis Borofsky en 2010, Berman en 2016 et Loeb en 2018 qui utilisent une IRM 3 T, et Jacobsen en 1997 qui utilise un PET^{30,136}.

Abréviations utilisées dans les tableaux

SDTP : Schizophrénie à Début Très Précoce
 EDT : Enfant à Développement Typique
 TED-NS : Troubles Envahissant du Développement – Non Spécifiques
 MDI : « *Multi-Dimensional Impaired* »
 PNS : Psychoses Non Spécifiques
 PNScom : Psychoses Non Spécifiques avec comorbidités
 NonPsych : Enfants Non Psychotiques à trouble psychique autre
 NS : Non Spécifié
 NA : Non Applicable.

| Auteur | Date | Définition de la population | Effectifs | Âge SDTP | Âge EDT |
|-------------------------------|------|---|-----------------|----------------------|----------------------|
| | | | | Moyenne ± Ecart-type | Moyenne ± Ecart-type |
| J. Alaghband-Rad ⁴ | 1997 | « onset of psychosis before age 12 » | 29 SDTP | Non spécifié | Non Applicable |
| W. M. Brooks ⁴⁵ | 1997 | Pas de définition, mais les enfants inclus sont tous plus jeune que 13ans | 16 SDTP, 12 EDT | 11±1.68 | 10.83±1.72 |
| L.K. Jacobsen ¹³⁹ | 1997 | « who had onset of schizophrenia by age 12 » | 25 SDTP, 55 EDT | 13.9±2.1 | 14.1±2 |
| L.K. Jacobsen ¹³⁷ | 1997 | « onset of psychotic symptoms by age 12 » | 24 SDTP, 52 EDT | 14.1±2.2 | 14.3±2 |
| L.K. Jacobsen ¹³⁶ | 1997 | « onset of psychotic symptoms by age 12 » | 16 SDTP, 26 EDT | 14.2±1.4 | 15.1±1.6 |
| A. Bertolino ³² | 1998 | « the first psychotic symptoms appear by age 12 years » | 14 SDTP, 14 EDT | 16.4±1.7 | 16.1±2.1 |
| L.K. Jacobsen ¹³⁸ | 1998 | « All subjects had onset of schizophrenia by age 12 » | 10 SDTP, 17 EDT | 15.2±1.9 | 14.2±2 |

| Auteur | Date | Définition de la population | Effectifs | Âge | |
|------------------------------|------|--|---|------------------------------|-----------------------------|
| | | | | SDTP Moyenne ± Ecart-type | EDT Moyenne ± Ecart-type |
| P.C. Nopoulos ¹⁹⁸ | 1998 | « documented onset of psychotic symptoms by age 12 » | 24 SDTP, 95 EDT | 14.6±2.1 | 11.7±3.4 |
| J.S. Bedwell ²⁷ | 1999 | « onset of psychosis by age 12 years » | 31 SDTP | 12.3±2.6 | NA |
| J. Giedd ¹⁰⁶ | 1999 | « defined as onset of psychosis by age 12 years » | 42 SDTP, 74 EDT , 4 TED-NS | 14.3±2.3 | 13.8±2.5 |
| R. Nicolson ¹⁹⁵ | 1999 | « onset of psychosis by age 12 » | 42 SDTP sans anomalies du caryotype ; 5 SDTP avec anomalies du caryotype, 3 avec délétion 22q11 | 14.3±2.3 | NA |
| J.L. Rapoport ²¹⁰ | 1999 | « onset of psychotic symptoms by age 12 » | 15 SDTP, 34 EDT | 13.9±2.3 | 12.8±2.9 |
| S. Kumra ¹⁶² | 2000 | «an onset of psychotic symptoms by age 12 years » | 44 SDTP, 27 TED -NS, 106 EDT | 14.4±2.3 | 13.7±2.2 |
| P.M. Thompson ²⁴² | 2001 | Pas de définition dans l'article mais se réfère à la définition utilisée par les études du NIMH de l'époque, «an onset of psychotic symptoms by age 12 years » | 12 SDTP, 12 EDT | 13.9±0.8 | 13.5±0.7 |
| A. Keller ¹⁵⁵ | 2002 | « onset of psychosis before age 12 » | 55 SDTP, 56 EDT | 14.8±2.2 | 14.6±2.2 |
| A. Keller ¹⁵⁴ | 2003 | « onset of psychosis before age 12 » | 50 SDTP, 50 EDT | 14.8±2.5 | 14.9±2.4 |
| A. Sporn ²³² | 2003 | « before their 13th birthday » | 60 SDTP, 64 EDT | 14.5±2.5 | 14.5±2.5 |
| N. Gogtay ¹¹¹ | 2004 | « before their 13th birthday » | 19 MDI, 23 SDTP, 38 EDT | 13.9±2.5 | 13.3±3.1 |
| A. Sporn ²³¹ | 2004 | « before their 13th birthday » | 19 SDTP avec TED, 55 SDTP sans TED | NS | NS |

| Auteur | Date | Définition de la population | Effectifs | Âge | |
|---------------------------------|------|---|---|------------------------------|-----------------------------|
| | | | | SDTP Moyenne ± Ecart-type | EDT Moyenne ± Ecart-type |
| A.M. Addington ² | 2005 | « onset of psychotic symptoms by age 12 » | 72 SDTP | 14.4 ± ? | NA |
| R. Marquardt ¹⁷¹ | 2005 | « Defined as schizophrenia with onset of psychosis by the age of 12 years » | 13 SDTP, 18 EDT | 12±3 | 10.9±3.1 |
| J.L. Taylor ²⁴⁰ | 2005 | « with onset before the age of 12 » | 18 SDTP, 16 EDT | 11.8±3.2 | 11.3±2.9 |
| D.Greenstein ¹²¹ | 2006 | « onset of psychosis before age 13 » | 70 SDTP, 72 EDT | 16.91±3.61 | 16.77±3.58 |
| C.N. Vidal ²⁵² | 2006 | « onset of psychosis before age 13 » | 12 SDTP, 12 EDT , 9 TED-NS | 14.1±2.7 | 13.5±2.4 |
| A.M. Addington ¹ | 2007 | « onset of psychosis before age 13 » | 59 SDTP, 165 EDT | 14±3 | NS |
| T Nugent III ²⁰⁰ | 2007 | « defined with onset of psychotic symptoms before the 13th birthday and unmodified DSM IIIR/IV criteria » | 29 SDTP, 31 EDT | 14.6±2.4 | 11.5±2.9 |
| N. Gogtay ¹⁰⁹ | 2008 | « defined by onset of psychotic symptoms before age 13 » | 12 SDTP, 12 EDT | 14.1±0.8 | 13.5±0.7 |
| D.Greenstein ¹¹⁹ | 2008 | « onset of psychosis before age 13 » | 16 SDTP avec symptômes en rémission, 40 SDTP avec des symptômes persistants | NS | NA |
| J.L. Bakalar ²⁰ | 2009 | « onset of psychotic symptoms prior to the thirteenth birthday » | 49 SDTP, 50 EDT | 14.72±2.63 | 15.15±3.37 |
| A. Alexander-Bloch ⁶ | 2010 | NS, population du NIMH | 13 SDTP, 19 EDT | 18±4 | 19±4 |

| Auteur | Date | Définition de la population | Effectifs | Âge SDTP | Âge EDT |
|---------------------------------|------|--|---|---|----------------------|
| | | | | Moyenne ± Ecart-type | Moyenne ± Ecart-type |
| L.A. Borofsky ⁴¹ | 2010 | « Despite onset by 13 years of age, these children have hallucinations, delusions, and thought disorder » | 14 SDTP, 14 EDT | 13.34±2.14 | 12.37±2.39 |
| A. Mattai ¹⁷⁴ | 2010 | NS, population du NIMH | 12 SDTP sous olanzapine, 12 SDTP sous clozapine, 44 EDT | 21.1±4.01 (Clozapine) 20.1±4.19 (Olanzapine) | 20.5±4.32 |
| D.Greenstein ¹²⁰ | 2011 | « with the onset of psychosis before their 13th birthday » | 94 SDTP, 80 membres de fratrie d'une SDTP, 110 EDT | 14.6±2.8 | 14.2±3.7 |
| A. Mattai ¹⁷⁵ | 2011 | NS, population du NIMH | 89 SDTP, 78 membres de fratrie d'une SDTP , 79 EDT | 17.5±4.2 | 17.3±4.9 |
| A. Raznahan ²¹¹ | 2011 | « onset of psychosis before age 13 » | 83 SDTP, 208 EDT , 62 membres de fratrie d'une SDTP | 16.7±3 | 14.7±3.6 |
| R. R. Seese ²²² | 2011 | « To be included in the study, these children met DSM-IV criteria for schizophrenia with onset of symptoms by age 13 » | 28 SDTP, 34 EDT | 14.1±3 | 11.5±2.9 |
| A. Alexander-Bloch ⁷ | 2012 | « onset of psychosis before age 13 » | 19 SDTP, 20 EDT | 18.7±4.9 | 19.4±4.9 |
| D.Greenstein ¹¹³ | 2012 | « before their 13th birthday » | 98 SDTP, 99 EDT | 14.46±3.4 | 14.45±4.43 |
| N. Gogtay ¹¹² | 2012 | NS, population du NIMH | 22NonPsc,13PNS,16PNScom,48 SDTP, 51 EDT | 12.54±2.16 | 12.53±2.16 |
| S.L.M. Johnson ¹⁴⁵ | 2012 | « defined by onset of psychosis before age 13 » | 98 SDTP, 71 membres de fratrie d'une SDTP, 100 EDT | 14.6±2.4 | 14.5±4.4 |
| A. Alexander-Bloch ⁸ | 2013 | « onset of psychosis before age 13 » | 19 SDTP, 20 EDT | 18.7±4.9 | 19.4±4.9 |

| Auteur | Date | Définition de la population | Effectifs | Âge SDTP | Âge EDT |
|---------------------------------|------|--|---|----------------------|----------------------|
| | | | | Moyenne ± Ecart-type | Moyenne ± Ecart-type |
| S.L.M. Johnson ¹⁴⁶ | 2013 | « before 13 years of age » | 103 SDTP, 79 membres de fratrie d'une SDTP, 101 EDT | 17.4±4 | 17.2±4.8 |
| B. Weisinger ²⁵⁶ | 2013 | « before their 13th birthday » | 104 SDTP, 104 EDT | 17.3±4.4 | 17.23±4.3 |
| A. Alexander-Bloch ⁸ | 2014 | « begins before age 13 » | 103 SDTP, 105 EDT | 17.4±4.5 | 17.2±5 |
| G.F. de Arruda ⁶⁸ | 2014 | « which is a rare form of schizophrenia having its onset before age of 13. » | 19 SDTP, 20 EDT | 18.7± ? | 19.7± ? |
| M.E. Moran ¹⁹¹ | 2014 | « onset of psychosis before age 13 » | 98 SDTP, 71 membres de fratrie d'une SDTP, 100 EDT | 14.6±2.4 | 14.6±4.4 |
| M. Chakravarty ⁵⁵ | 2015 | « with the onset of psychosis before age 13 » | 86 SDTP, 71 membres de fratrie d'une SDTP, 81 EDT | 17.58±3.91 | 17.11±4.46 |
| M.E. Moran ¹⁹⁰ | 2015 | « Inclusion criteria were presence of psychosis before the child's 13th birthday » | 39 SDTP, 39 membres de fratrie d'une SDTP, 50 EDT | 19.7±5.7 | 19.3±6.3 |
| A. Zalesky ²⁶⁷ | 2015 | « with onset of psychosis before their 13th birthday » | 109 SDTP, 86 membres de fratrie d'une SDTP, 102 EDT | NS | NS |
| R. A. Berman ³⁰ | 2016 | « by onset of psychosis before the age of 13 » | 19 SDTP, 26 EDT | 19.4±4.9 | 17.1±4.9 |
| A.E. Ordóñez ²⁰¹ | 2016 | « onset before 13 years of age » | 72 SDTP masculins, 61 SDTP féminins, 124 EDT | NS | NS |
| F.F. Loeb ¹⁶⁸ | 2018 | « onset before 13 years of age » | 32 SDTP (adultes), 30 membres de fratrie d'une SDTP, 39 EDT | 21.3±1.1 | 20.0±0.7 |

Tableau 3: Définition de la population et effectifs

Les tableaux 4, 5, 6, 7 et 8 résument les résultats des 52 études retrouvées lors de la recherche bibliographique.

Vingt-six articles ont ciblé la volumétrie cérébrale sans particularité comme critère d'évaluation. Ces études ont comme principaux résultats des volumes cérébraux totaux plus petits chez les SDTP comparés aux EDT²⁰², un système ventriculaire élargi chez les SDTP comparé aux EDT²³², une épaisseur corticale réduite en zone frontale, pariétale ainsi que temporale chez les SDTP comparée aux EDT²³².

Néanmoins des résultats variables ont été retrouvés pour les épaisseurs corticales, certaines études mettant en évidence un amincissement cortical^{110,121,211}, tandis que d'autres non^{20,174}.

Une évolution différente des pôles postérieurs et antérieurs du cerveau a été constatée au cours des études du NIMH, avec notamment une tendance à une évolution de l'épaisseur corticale des régions postérieures plutôt convergentes en termes de taux d'amincissement entre SDTP et EDT tandis que les régions antérieures (frontales, cingulaires et temporales) étaient plutôt d'évolution divergente entre les groupes^{121,252}.

Quinze articles ont étudié spécifiquement des zones particulières de l'encéphale des patients SDTP. Les découvertes associées aux analyses de volumétrie cérébrale « sans régions d'intérêts particulières » seront aussi abordées ici.

Au sujet du corps calleux, les résultats sont contradictoires selon les études. Certaines ne retrouvent pas d'augmentation du volume du corps calleux en valeurs brutes mais seulement après ajustement au volume cérébral total¹³⁹. D'autres ne trouvent pas de différence significative en taille^{145,155}. La trajectoire développementale a aussi été étudiée, ramenant soit une absence de différence significative¹⁴⁵ soit des différences de développement, principalement au niveau du splénium¹⁵⁵.

Concernant les volumes en fosse postérieure, les résultats sont plutôt concordants, avec une tendance à une taille plus petite du vermis chez les SDTP comparée aux EDT¹³⁷. Une asymétrie, avec des volumes gauches supérieurs aux volumes droits, est aussi retrouvée chez les SDTP et non chez les EDT¹³⁷. Les volumes vermiens et des lobes inféropostérieurs du

cervelet étaient retrouvés plus petits chez les SDTP comparés aux EDT. De même, les trajectoires de développement des volumes cérébelleux diffèrent significativement entre SDTP et EDT, avec un volume total qui décroît chez les SDTP et non chez les EDT, au fil du temps¹⁵⁴. Enfin, une étude de 2011 montre des différences significatives entre EDT et SDTP en termes de volumes cérébelleux totaux, des lobes inféro-postérieurs du cervelet, avec les volumes des deux hémisphères cérébelleux trouvés plus petits chez les SDTP en comparaison des EDT¹²⁰.

En raison des symptômes décrits précédemment, notamment les difficultés au langage, l'étude des lobes temporaux a été précoce et soutenue au fil de l'histoire. Un volume comparé plus faible du gyrus temporal supérieur est retrouvé chez les SDTP dans la cohorte du NIH, prédominant sur la partie postérieure du gyrus temporal supérieur^{110,138} mais ce pattern n'est pas retrouvé à l'UCLA qui a, dans son étude de 2005, retrouvé un gyrus temporal supérieur augmenté en taille, spécifiquement la partie postérieure de ce gyrus temporal²⁴⁰.

L'anatomie du septum pellucidum (SP) a aussi été un objet d'intérêt, constituant pour certains un marqueur d'anomalie de développement neurologique, en cas de particularités anatomiques comme le dédoublement du septum ou même le cavum pellucidum, voire le cavum vergae. Une étude spécifique sur le sujet montre une fréquence de septum pellucidum augmentée chez les SDTP comparé aux enfants à développement typique. Cette fréquence était significativement identique aux fréquences de SP chez l'adulte schizophrène¹⁹⁸.

L'hippocampe, considéré comme important dans la symptomatologie productive, a été analysé chez une population de SDTP, retrouvant une corrélation entre la baisse de volume hippocampique et le score à la SAPS/SANS²⁷. Les analyses de volumétrie hippocampale ont mis en évidence des résultats divergents, certains avec une baisse significative de la taille des hippocampes^{138,175,200}, d'autres aucune différence significative^{106,162,196}. Enfin, l'analyse longitudinale des formes hippocampales et de la déformation au cours du développement montre des patterns complexes d'évolution des structures qui diffèrent significativement entre SDTP et EDT, avec une déformation vers l'intérieur de l'hippocampe antérieur, des surfaces médiales et latérales et du corps de l'hippocampe¹⁴⁶.

Les volumes amygdaliens ont aussi été étudié dans la population SDTP, sans retrouver de différence significative entre SDTP et EDT¹⁰⁶. Il n'y a pas eu d'études subséquentes sur les

noyaux amygdaliens chez les SDTP depuis lors.

La région limbique, en particulier le cortex cingulaire, a été l'objet d'intérêts, notamment devant les rôles présumés de cette zone anatomique. Considérée comme la zone corticale associative responsable des émotions⁸⁹, de la réponse aux stimulations, à l'accès aux souvenirs, aux intentions⁷⁰, le cortex cingulaire antérieur notamment pourrait avoir un rôle dans la physiopathologie de la maladie schizophrénique. De même le cortex cingulaire postérieur serait impliqué notamment dans l'intégration de la douleur et dans l'accès aux souvenirs¹⁹⁷. Une étude dédiée spécifiquement à l'anatomie et la volumétrie du cortex cingulaire¹⁷¹, a mis en évidence une fréquence de double scissure cingulaire moins importante chez les SDTP en comparaison aux EDT. Cette même étude a montré que le volume du cortex cingulaire antérieur droit des SDTP était significativement plus important que chez les EDT, avec disparition de l'asymétrie habituelle des zones cingulaires antérieures chez les SDTP. Enfin, le constat d'une corrélation inverse entre l'âge et le volume du cortex cingulaire droit chez les SDTP est opposé à celui d'une corrélation directe entre âge et volume du cortex cingulaire droit chez les EDT. L'épaisseur du cortex cingulaire postérieur paraît, elle aussi, impactée par la maladie^{8,20}.

Le cortex insulaire serait impliqué, pour sa part dans le schéma corporel ainsi que dans le contrôle moteur, dans l'empathie notamment^{204,243}. La seule étude dédiée à l'insula chez les SDTP ramène des volumes insulaires plus petits chez les SDTP comparé aux EDT et une corrélation entre les scores à la SAPS et le volume insulaire droit, ainsi qu'une corrélation entre les scores à la CGAS et les volumes insulaires droit ainsi que gauche¹⁹¹.

Le striatum, structure impliquée dans le système de récompense ainsi que dans le contrôle moteur²⁶⁴ a été étudié chez les SDTP, avec deux études qui concordent sur le fait qu'une augmentation de taille est statistiquement significative chez les SDTP versus EDT^{55,162}, l'hypothèse d'un rôle de la médication étant une des pistes possibles. En effet le gain de taille est progressif le long du suivi avec un volume au début du suivi non statistiquement différent mais une différence qui se creuse au fur et à mesure du temps de façon bilatérale.

Les études en spectroscopie ont été comparativement plus rares. Focalisées sur les taux en N-Acétyl-Aspartate, en Choline et en Créatine, elles montrent des résultats variables. Deux études sur trois ont montré des taux abaissés de NAA/Cr dans le centre semi-ovale gauche⁴⁵ et

les hippocampes³², tandis qu'une autre étude a montré des taux non significativement différents dans les gyrii frontaux²²².

Les études d'imagerie fonctionnelle sont, elles aussi, rares. Une étude d'IRMf en « *resting state* », effectuée sur la cohorte du NIMH⁶⁻⁹, a montré une modularité moins importante chez les SDTP, ainsi qu'une tendance à des connections fonctionnelles à plus grande distance comparée aux EDT. Une autre étude sur la même cohorte a retrouvé une tendance à l'activation en 2 groupes d'activations corrélées, un réseau « par défaut » et un réseau dédié à l'activité somatosensorielle³⁰. Cette équipe fait le lien entre signes productifs et corrélation entre ces deux groupes d'activations ; ainsi qu'un lien entre signes négatifs et la connexion fonctionnelle dans le groupe dédié à l'activité « par défaut ». Enfin une étude a tenté d'établir des corrélations entre les troubles du cours de la pensée et les patterns d'activations en IRMf BOLD avec des activations réduites pour la plupart des régions, hormis le cortex préfrontal dorso-médial et le gyrus temporal moyen gauche⁴¹. Loeb, en 2018, réalise une étude de BOLD mettant en évidence des activations moins importantes des cortex préfrontaux et des caudés, notamment¹⁶⁸.

Enfin, la seule étude portant sur les SDTP et explorant l'imagerie par diffusion a été effectuée par l'équipe du NIMH. Elle n'a pas trouvé de différences notables dans les groupes, hormis pour les cunéus droit et gauche qui avaient une anisotropie fractionnelle inférieure chez les SDTP en comparaison aux contrôles typiques¹⁹⁰.

| Auteur | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|-------------------------------|------|--------------------------|--|--|
| Définition : Âge < 12 ans | | | | |
| J. Alaghband-Rad ⁴ | 1997 | 29 SDTP | Volumétrie cérébrale | Corrélation entre le volume cérébral total et la partie « signes négatifs » de la PANSS, de façon plus importante chez les sujets masculins |
| L.K. Jacobsen ¹³⁸ | 1998 | 10 SDTP, 17 EDT | Volumétrie cérébrale, focus sur le lobe temporal et la trajectoire du développement Étude en suivi longitudinal | Décroissance du volume cérébral total après 2 ans de suivi chez les SDTP comparé aux EDT. La partie postérieure du gyrus temporal supérieur est diminuée en volume chez les SDTP comparée aux EDT. L'hippocampe est aussi diminué de volume après les 2 ans de suivi chez les SDTP comparé aux EDT. Corrélation entre PANSS et décroissance du volume du gyrus temporal supérieur (score « signes productifs ») et entre décroissance du volume de l'hippocampe (score « signes négatifs »). |
| J.S. Bedwell ²⁷ | 1999 | 31 SDTP | Volumétrie cérébrale, incluant volumes ventriculaires et hippocampaux. Étude en suivi longitudinal | Corrélation entre la diminution des volumes hippocampaux et augmentation plus faible à la Weschler chez les SDTP. |
| J. Giedd ¹⁰⁶ | 1999 | 42 SDTP, 74 EDT 4 TED-NS | Volumétrie cérébrale, incluant les hippocampes et les noyaux amygdaliens, suivi longitudinal | 23 SDTP ont eu un suivi avec acquisition. Initialement, VCT des SDTP est plus petit que celui des EDT. Le volume ventriculaire total est supérieur chez les SDTP comparé aux EDT. Pas de différences entre les groupes pour les hippocampes et amygdales. Différence significative pour les zones d'intérêts entre les groupes en termes de courbe de développement. |

| Auteur | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|------------------------------|------|--|---|---|
| R. Nicolson ¹⁹⁵ | 1999 | 42 SDTP sans anomalies caryotype ; 5 SDTP avec , 3 SDTP avec 22q11 | Volumétrie cérébrale | Les données suggèrent un tendance pour des ventricules plus larges chez les patients à caryotype anormal. Pas de différences significatives pour les VCT ou les volumes des hippocampes. |
| J.L. Rapoport ²¹⁰ | 1999 | 15 SDTP, 34 TDC | Volumétrie cérébrale et cérébelleuse Suivi longitudinal | Pour les EDT, décroissance de 1,3% du VCT, don 1,98% de SG principalement en fronto-pariétal. Pour les SDTP, une décroissance respectivement de 5,5% et 8% est trouvée. |
| S. Kumra ¹⁶² | 2000 | 44 SDTP, 27 TED -NS, 106 EDT | Volumétrie cérébrale | Réduction du VCT de 4,2 % chez les SDTP comparé aux EDT. Les ventricules latéraux, le caudé, le putamen, le pallidum sont augmentés en volume ,la zone thalamique sagittale médiale est réduite en volume chez les SDTP. Pas de différence significatives du corps calleux, de la région frontale antérieure, temporale, hippocampale ou amygdalienne. |
| P.M. Thompson ²⁴² | 2001 | 12 SDTP, 12 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale, suivi longitudinal | Initialement pas de différence d'épaisseur du CPFDL ni cortex temporal latéral. Apparition progressive après le déclenchement de la maladie. Les cortex pariétaux et moteurs font montre d'un déficit rapide et sévère, avec amincissement plus rapide que chez les EDT. Perte dynamique de SG sur le cortex temporal supérieur, moteur, jusqu'à -5 % par an. |
| A.M. Addington ² | 2005 | 72 SDTP | Volumétrie cérébrale | Six des 10 SNP de GAD1 sont corrélés avec une perte de SG. |

| Auteur | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|-----------------------------|------|---|--|---|
| Définition : Âge < 13 ans | | | | |
| A. Sporn ²³² | 2003 | 60 SDTP, 64 EDT | Volumétrie cérébrale, développement SG et SB en suivi longitudinal à +2 et +4 ans | Décroissance non linéaire du VCT, des volumes totaux de SG frontaux, pariétaux et temporaux. Augmentation de volume linéaire des VL Aplatissement des courbes le long du temps. Les volumes ventriculaires totaux sont plus importants, et les volumes de SG frontales et pariétales sont plus petits chez les SDTP que chez les EDT. Cette différence est maintenue le long du suivi, avec 19,4 % de perte en SG et une majoration de 41,3 % des volumes ventriculaires totaux. |
| N. Gogtay ¹¹¹ | 2004 | 19 MDI, 23 SDTP, 38 EDT | Volumétrie cérébrale | Le taux de perte des SG frontales, pariétales et temporales sont significativement plus importantes chez les SDTP comparé aux MDI et EDT Pas de différence significative entre EDT et MDI. |
| A. Sporn ²³¹ | 2004 | 19 SDTP avec TED, 55 SDTP sans TED | Volumétrie cérébrale | Pas de différence significative. |
| D.Greenstein ¹²¹ | 2006 | 70SDTP, 72 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale, suivi longitudinal | L'épaisseur corticale est réduite chez les SDTP comparé aux EDT d'une moyenne de -7,5 %. Cette différence ne change pas significativement au cours du suivi. Les cartes de développement corticales montrent une convergence entre SDTP et EDT avec un ralentissement de l'amincissement cortical et une récupération de la courbe des EDT en régions postérieures, pariétal supérieur droit, gyrus post-central gauche, et gyrii pariétaux supérieurs. La différence est significative en zones antérieures, en temporal moyen bilatéralement et en temporal antérieur supérieur droit. |

| Auteur | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|-----------------------------|------|--------------------------|---|--|
| C.N. Vidal ²⁵² | 2006 | 12SDTP, 12 EDT, 9 TED-NS | Volumétrie cérébrale, suivi longitudinal | <p>Perte progressive de SG différente significativement chez les SDTP comparée aux EDT en région frontale supéro-médiale, dont la région frontale supérieure et le gyrus pré-central, le gyrus cingulaire gauche.</p> <p>La perte de SG n'est pas liée à une différence relative au sexe.</p> <p>Le cortex frontal interne est atteint tôt dans la maladie, des zones préfrontales aux zones postérieures du gyrus pré-central, et la perte augmente au cours du suivi.</p> <p>Le cortex pariétal interne est aussi affecté, d'emblée, sans récupération à l'évaluation en suivi.</p> <p>Le cingulum semble être atteint plutôt tardivement dans la maladie, et significativement uniquement à gauche.</p> |
| A.M. Addington ¹ | 2007 | 59 SDTP, 165 EDT | Corrélation entre SNP de la Neuréguline 1 et Volumétrie cérébrale | <p>Les porteurs de l'allèle à risque ont des volumes de SB et SG significativement plus importants que les non-porteurs.</p> <p>Les porteurs ont un volume de SG significativement plus grand chez les SDTP, mais atteignant seulement une tendance pour les EDT.</p> <p>Chez les SDTP, l'allèle à risque est associé significativement à une perte plus rapide de SG et SB comparée au groupe sans allèle à risque dans les zones frontales, temporales, et à une perte en SB pour la zone pariétale. Chez les EDT, ces changements sont confinés aux zones fronto-temporales et uniquement significativement pour la SG.</p> |
| N. Gogtay ¹⁰⁹ | 2008 | 12 SDTP, 12EDT | Morphométrie de l'évolution de la SB | <p>La croissance de la SB chez les EDT est significative à hauteur de 2,6 % max par an, 0,4 % \pm 0,08 % en moyenne et écart type.</p> <p>Il n'y a pas de croissance significative de la SB chez les SDTP, avec uniquement une tendance pour l'hémisphère gauche.</p> <p>Il existe une perte de SB dans la zone cingulaire antérieure dans les deux groupes, 0,5 % \pm 0,06 % (EDT) , et 0,87 % \pm 0,17 % (SDTP) respectivement.</p> <p>La croissance de la SB chez les SDTP est plus lente de 2,2 % comparé aux EDT avec un effet statistique de la maladie dans l'hémisphère droit, et une tendance pour celui-ci dans l'hémisphère gauche.</p> <p>La perte de tissu dans la zone cingulaire antérieure est significativement plus importante chez les SDTP comparé aux EDT.</p> <p>Pas de différence liée au sexe.</p> <p>La perte de SB se monte à 2,86 % tous lieux confondus et 14,5 % au maximum à l'évaluation initiale, et 3,42 % tous lieux confondus et 15,9 % au maximum à l'évaluation finale.</p> |

| Auteur | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|-----------------------------|------|--|--|--|
| D.Greenstein ¹¹⁹ | 2008 | 16 SDTP en rémission, 40 SDTP avec symptômes persistants | Volumétrie cérébrale et statuts de rémission | Tendance à une épaisseur corticale plus importante chez les patients en rémission comparée aux patients à symptômes persistants. |
| J.L. Bakalar ²⁰ | 2009 | 49 SDTP, 50 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale et suivi longitudinal | Pas de différences significatives entre EDT et SDTP |
| A. Mattai ¹⁷⁴ | 2010 | 12 SDTP sous olanzapine, 12 SDTP sous clozapine, 44 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale et suivi longitudinal | Pas de différences significative entre EDT et SDTP en terme d'épaisseur corticale. Pas de différences significatives entre les médications hormis sur une zone en préfrontal droit. |
| A. Raznahan ²¹¹ | 2011 | 83 SDTP, 208 EDT, 62 membres de fratrie d'une SDTP | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale et suivi longitudinal et corrélation avec polymorphisme COMT | <p>Ralentissement de l'amincissement cortical pour les EDT avec polymorphisme riche en valine sur les régions préfrontales, temporales, et pariétales supérieures à gauche et droite.</p> <p>Inversion des rapports entre richesse en valine et amincissement cortical chez les SDTP et chez les membres des fratries SDTP, spécifiquement au niveau du CPFDL et du cortex cingulaire en bilatéral.</p> <p>La comparaison membre de fratrie et EDT ramène que les zones pariétales inférieure gauche, ainsi que les zones frontales inférieure, cingulaire antérieure et temporale latérales des deux cotés, sont celles qui ont un amincissement le plus rapide.</p> <p>La comparaison entre membres d'une fratrie et SDTP ramène que la richesse en valine et l'amincissement cortical dans le cortex cingulaire antérieur, temporal latéral et de la scissure pariétale inférieure étaient uniquement présente chez les membre de fratrie et pas chez les SDTP.</p> |

| Auteur | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|---------------------------------|------|---|---|--|
| N. Gogtay ¹¹⁰ | 2012 | 22 NonPsync, 1 3PNS, 16 PNScom, 4 8 SDTP, 51 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale et suivi longitudinal | Les épaisseurs corticales moyennes sont significativement différentes chez les SDTP comparé aux EDT, avec des épaisseurs corticales inférieures en préfrontal, pariétal, temporal |
| D.Greenstein ¹²² | 2012 | 98 SDTP, 99 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale Machine learning | Précision de classification de 73,7 % La valeur la plus prédictive est issue de l'épaisseur corticale du cortex frontal moyen en sa partie droite et caudale. |
| B. Weisinger ²⁵⁶ | 2013 | 104 SDTP, 104 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale et suivi longitudinal | Pas de différence significative entre les développement des EDT et des SDTP. Le facteur sexe semble avoir le même rôle dans le développement de la SG corticale et sous corticale chez les EDT que chez les SDTP. |
| A. Alexander-Bloch ⁸ | 2014 | 103 SDTP, 105 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale et suivi longitudinal | Courbes décroissantes des épaisseurs moyennes en U ou en U inversé pour les EDT. Pour les SDTP, différence significative avec les EDT, surtout en frontal inférieur bilatéralement, au niveau du gyrus pré-central gauche, de l'AMS gauche, de la zone frontale interne droite et de la zone temporale latérale gauche. L'épaisseur corticale est plus faible chez les SDTP comparée aux EDT dans de nombreuses zones, principalement hémisphère gauche, gyrus frontal inférieur et moyen, gyrus temporal supérieur, gyrus pré-central, et gyrus temporal droits. Il existe une différence de groupe au niveau des trajectoires d'épaisseur corticale des gyrii inférieurs droit, de la pars operculis droite, du cortex orbito-frontal droit, du cortex cingulaire postérieur gauche, et du gyrus post-central gauche. Chez les SDTP cette trajectoire est décroissante rapidement puis se stabilise et s'inverse légèrement. Le module cingulo-fronto-temporal concentre 50 % des différences d'épaisseurs pour 25 % de la surface totale du cerveau. |
| A. Zalesky ²⁶⁷ | 2015 | 109 SDTP, 86 membres de fratrie d'une SDTP, 102 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale et suivi longitudinal, étude des corrélation dans l'évolution des épaisseurs corticales | Développement de la zone occipito-temporale ralenti, le lobe occipital et le lobe temporal gauche ont une corrélation de croissance abaissée, contrairement à droite où la corrélation, initialement se normalise à l'âge adulte. |

| Auteur | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|-----------------------------|------|--|---|---|
| A.E. Ordóñez ²⁰¹ | 2016 | 72 SDTP masculins, 61 SDTP féminins, 124 EDT | Volumétrie cérébrale, épaisseur corticale et suivi longitudinal | Volumes ventriculaires totaux plus grands chez les SDTP comparés aux EDT. Épaisseur corticales plus faibles chez les SDTP comparé aux EDT. Pas de différences liés au sexe chez les SDTP. |

Tableau 4: Études en morphométrie cérébrale sans zone d'intérêt précise

| Auteurs | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|------------------------------|------|--------------------|---|---|
| Définition : Âge < 12 ans | | | | |
| L.K. Jacobsen ¹³⁹ | 1997 | 25 SDTP, 55 EDT | Volumétrie/morphométrie du corps calleux | Pas de différence entre SDTP et EDT sur les valeurs brutes Augmentation du volume du corps calleux antérieur (rostre, corps du rostre) après ajustement au VCT. |
| L.K. Jacobsen ¹³⁷ | 1997 | 24 SDTP, 52 EDT | Volumétrie cérébelleuse et du vermis | Pas de différence significative pour le VCT La zone sagittale médiane du lobe postéro-inférieur du vermis est significativement plus petite chez les SDTP comparée aux EDT. Une asymétrie des structures cérébelleuses chez les SDTP et les EDT avec un volume à droite plus important qu'à gauche, est constatée. La zone du vermis et le lobe postéro-inférieur du cervelet sont significativement plus petites chez les SDTP comparé aux EDT. |
| P.C. Nopoulos ¹⁹⁸ | 1998 | 24 SDTP, 95 EDT | Anatomie du septum pellucidum | Un EDT sur 92 a un SP élargi Trois SDTP sur 24 ont un SP élargi, dont 2 ont un Cavum Pellucidum et Cavum Vergae Même fréquence que pour l'adulte. |
| A. Keller ¹⁵⁵ | 2002 | 55 SDTP, 56 EDT | Volumétrie/anatomie du corps calleux | Pas de différences significative entre SDTP et EDT pour le volume du corps calleux Différences significatives de développement du splenium du calleux entre les SDTP et les EDT. |
| A. Keller ¹⁵⁴ | 2003 | 50 SDTP, 50 EDT | Volumétrie cérébelleuse et cérébrale. Suivi longitudinal à T0, T+2 et T+4 ans | Différences significatives des trajectoires de développement du volume du cervelet, avec une décroissance au fil du temps chez les SDTP mais pas chez les EDT. Pas de différences significative dans les zones vermiennes et des lobes postéro-inférieurs des hémisphères cérébelleux. Corrélation entre la perte de volume du cervelet et la perte de volume du cerveau chez les SDTP. |

| Auteurs | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|-------------------------------------|------|---|--|---|
| R. Marquardt ¹⁷¹ | 2005 | 13 SDTP, 18 EDT | Volumétrie et anatomie du cortex cingulaire et de la scissure para-cingulaire. | Plus de double scissure cingulaire à gauche chez les EDT. Pas d'asymétrie chez les SDTP. Volume du cortex cingulaire antérieur droit plus important chez les SDTP comparé aux EDT (moyenne 15 % de volume en plus) Pas de différences significative pour le volume à gauche ou total. Pas d'asymétrie chez les SDTP Asymétrie avec gauche supérieur à droite chez les EDT. Corrélation inverse significative entre âge et volume du cortex cingulaire antérieur droit et total chez les SDTP, tendance pour la gauche. Corrélation significative entre âge et volume du cortex cingulaire antérieur droit chez les EDT. |
| J.L. Taylor ²⁴⁰ | 2005 | 18 SDTP, 16 EDT | Volumétrie temporale | Volume du gyrus temporal supéro-postérieur plus important chez les SDTP. Les SDTP ont plus de SB dans les gyrii temporaux supérieurs, tout comme le gyrus de Heschl droit |
| Définition : Âge < 13 ans | | | | |
| T Nugent III ²⁰⁰ | 2007 | 29 SDTP, 31 EDT | Volumétrie des hippocampes et développement, suivi longitudinal. | Déficit bilatéral des volumes hippocampaux chez les SDTP (9-10%) comparés aux EDT. Pas de différence significative pour les sous parties hippocampales |
| D.Greenstein ¹²⁰ | 2011 | 94 SDTP, 80 membres de fratrie d'une SDTP, 110 EDT | Volumétrie cérébelleuse et suivi longitudinal | Différence significative entre les SDTP et les EDT en termes de volume cérébelleux total, des lobes inféro-postérieurs de façon bilatérale, des volumes cérébelleux droit et gauche. Le volume des cervelets des SDTP est significativement plus petits que chez les EDT pour les lobes antérieurs de façon bilatérale, du vermis antérieur, et du vermis total. Les volumes sont plus faibles chez les SDTP à 23 ans comparé aux EDT. |
| A. Mattai ¹⁷⁵ | 2011 | 89 SDTP, 78 membres de fratrie d'une SDTP, 79 EDT | Volumétrie des hippocampes | Volumes significativement plus petits des hippocampes chez les SDTP comparé aux EDT. Pas de différences dans les trajectoires d'évolution. |

| Auteurs | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|-------------------------------|------|---|---|--|
| S.L.M. Johnson ¹⁴⁵ | 2012 | 98 SDTP, 71 membres de fratrie d'une SDTP, 100 EDT | Volumétrie et anatomie du corps calleux, suivi longitudinal | Pas de différences significative entre les SDTP et les EDT dans les volumes totaux du CC, ou dans les sous régions de celui ci Pas de différences significatives dans les trajectoires développementales. |
| S.L.M. Johnson ¹⁴⁶ | 2013 | 103 SDTP, 79 membres de fratrie d'une SDTP, 101 EDT | Volumétrie, anatomie des hippocampes ; suivi longitudinal. | Différence significative dans les formes des hippocampes entre les SDTP et les EDT. Pas de modifications significative des formes durant l'évolution. |
| M.E. Moran ¹⁹¹ | 2014 | 98 SDTP, 71 membres de fratrie d'une SDTP, 100 EDT | Volumétrie et anatomie insulaire | Différence significative entre SDTP et EDT dans le volume gauche, droit et total des lobes insulaires, les SDTP ont des volumes plus petits dans tous les cas. Corrélation entre score au SAPS et volume insulaire droit chez les SDTP Corrélation entre score à la CGAS et les volumes insulaires droits et gauche chez les SDTP. |
| M. Chakravarty ⁵⁵ | 2015 | 86 SDTP, 71 membres de fratrie d'une SDTP, 81 EDT | Volumétrie et anatomie des striata, suivi longitudinal. | Majoration des volumes striataux chez les SDTP comparés aux EDT pour le striatum G et D, corrélation avec l'âge Même volume des striata à l'évaluation initiale mais augmentation en taille chez les SDTP Modifications en forme des striata entre SDTP et EDT. |

Tableau 5: Études en morphométrie cérébrale avec zones d'intérêt

| Auteurs | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|----------------------------|------|--------------------|--------------------------------------|--|
| Définition : Âge < 12 ans | | | | |
| W. M. Brooks ⁴⁵ | 1997 | 16 SDTP, 12 EDT | Spectroscopie du centre semi-ovale G | Réduction du taux de NAA/Cr dans le groupe SDTP, comparé au groupe EDT. 86% des SDTP sont dans le premier quartile de valeur/ Les taux de Cho/Cr sont aussi décrets mais n'atteignent pas la significativité Pas de différence significative entre SDTP traités et non traités. |
| A. Bertolino ³² | 1998 | 14 SDTP, 14 EDT | Spectroscopie de différentes régions | Effet significatif du diagnostic sur le taux de NAA/Cr dans la zone hippocampale, tout comme dans le cortex préfrontal dorso-latéral avec des taux plus bas chez les SDTP comparés aux EDT. Tendance à effet du diagnostic sur le taux de NAA/Cho dans le cortex préfrontal dorso-latéral. |
| Définition : Âge < 13 ans | | | | |
| R. R. Seese ²²² | 2011 | 28 SDTP, 34 EDT | Spectroscopie de différentes régions | Pas de différence significative des taux entre les groupes Corrélation significative entre taux total de NAA dans le gyrus temporal supérieur gauche, frontaux inférieurs et les troubles du cours de la pensée Corrélation significative entre taux de Cr + P-Cr dans le gyrus temporal supérieur gauche et les troubles du cours de la pensée. |

Tableau 6: Études en spectroscopie

| Auteurs | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|---------------------------------|------|--------------------|--|--|
| Définition : Âge < 13 ans | | | | |
| L.A. Borofsky ⁴¹ | 2010 | 14 SDTP, 14 EDT | IRM fonctionnelle en BOLD Champ statique 3T | Le groupe EDT active les même réseaux que les SDTP Néanmoins les SDTP ont une activation réduite en général comparée aux EDT. Les différences significatives prennent lieu dans le CPFDL, le gyrus temporal moyen gauche, et les gyrii temporaux supérieurs, les putamen, le cortex pré-moteur, le cortex frontal inférieur. |
| A. Alexander-Bloch ⁶ | 2010 | 13 SDTP, 19 EDT | IRM fonctionnelle « Resting state » | Association d'activations entre les zones cérébrales significativement réduites chez les SDTP comparé aux EDT. « <i>within-region signal homogeneity</i> » |
| A. Alexander-Bloch ⁷ | 2012 | 19 SDTP, 20 EDT | IRM fonctionnelle « Resting state » | Ce que l'auteur définit comme « modularité » est décriée chez les SDTP. Variation importante des activations en insulaire antérieur droit. |
| A. Alexander-Bloch ⁹ | 2013 | 19 SDTP, 20 EDT | IRM fonctionnelle « Resting state » | Chez les SDTP, la force de connexion fonctionnelle est atténuée pour les connexions à faible distance comparé aux EDT. Il y a une proportion plus importante de connexions fonctionnelles à longue distance chez les SDTP que chez les EDT. |
| G.F. de Arruda ⁶⁸ | 2014 | 19 SDTP, 20 EDT | IRM fonctionnelle « Resting state » | 54 mesures d'IRM fonctionnelle analysant l'interconnexion. Quatre ont un potentiel prédictif à priori. - Variance de la centrale la plus proche -Premier moment statistique du K-Core -Modularité maximale -Variance de l'accessibilité |

| Auteurs | Date | Effectifs | Cible | Résultats |
|--------------------------------|------|---|---|---|
| R. A . Berman ³⁰ | 2016 | 19 SDTP, 26 EDT | IRM fonctionnelle « Resting state » Champ statique 3T | <p>26 régions ont une connectivité diminuée chez les SDTP comparée aux EDT correspondant aux gyrii frontaux moyens, temporaux supérieurs, pré-centraux, post-centraux, les putamen et cervelet.</p> <p>Pour chaque groupe, les matrices de corrélation région à région montre deux groupes d'activités corrélés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe « mode par défaut » associant les zones limbiques, le cortex préfrontal interne, le cingulum postérieur, les zones temporales, le CPFDL, les cortex pariétaux inférieurs. - Un groupe « somato-sensoriel et moteur » associant les gyrii pré et post centraux, l'AMS, le putamen moteur et le cervelet. <p>Les interactions entre ces deux réseaux sont atteintes chez les SDTP, de façon significative, et non chez les EDT</p> <p>Les signes positifs sont associés significativement à des forces de corrélation réduites entre les clusters.</p> <p>Les signes négatifs sont associés significativement à des forces de corrélation réduites entre les zones du groupe « mode par défaut »</p> |
| F.F.Loeb ¹⁶⁸ | 2018 | 32 SDTP, 39 EDT, 30 membres de fratrie | IRM fonctionnelle avec paradigme d'activation en épreuve « N-Backs » Champ statique 3T | <p>Moins bonne précision chez les SDTP vs EDT pour les identités et localisations sur le « N-Back task », pas de différence entre les apparentés et les EDT. Les contrôles activent les zones préfrontales DL et VL, le cingulaire antérieur, les aires postéro-médiales et postéro-latérales du pariétal, ainsi qu'une désactivation des aires du mode « par défaut ».</p> <p>Différence significative pour les cortex auditifs Activation moins importante chez les apparentés et les SDTP vs EDT dans les aires sus-mentionnées. Une connectivité altérée chez les SDTP vs EDT dans le réseau fronto-pariétal en situation d'épreuves est aussi constatée.</p> |

Tableau 7: Études en IRM fonctionnelle

| Auteurs | Date | Effectifs | Target | Results |
|---------------------------|------|---|---|--|
| Définition : Âge < 13 ans | | | | |
| M.E. Moran ¹⁹⁰ | 2015 | 39 SDTP, 39 membres de fratrie d'une SDTP, 50 EDT | Imagerie de diffusion, modèle tenseur de diffusion. | Anisotropie fractionnelle des SDTP significativement réduite comparée aux EDT dans le cunéus D et G Pas d'autre zones significativement différentes Pas de différence significative en AF moyenne entre les groupes Pas de corrélation entre valeurs cliniques et AF. |

Tableau 8: Étude en diffusion

| Auteurs | Date | Effectifs | Target | Results |
|------------------------------|------|-----------------|--|---|
| Définition : Âge < 13 ans | | | | |
| L.K. Jacobsen ¹³⁶ | 1997 | 16 SDTP, 26 EDT | Métabolisme cérébral, multiple zones TEP 18FDG | Le taux de consommation de glucose est plus important dans les zones frontales postérieures et pariétales chez les SDTP que chez les EDT. Le taux de consommation de glucose est plus faible dans les zones frontales antérieures chez les SDTP que chez les EDT. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en taux global. |

Tableau 9: Étude en TEP

Discussion

Le travail présenté ci-dessus a donc consisté en une revue de la littérature actuelle des données de neuro-imagerie concernant les schizophrénies à début très précoce.

Place de ce travail dans la littérature actuelle

A notre connaissance il n'est pas d'autre travail datant de moins de quatre ans qui couvre une revue des diverses études menées concernant la schizophrénie à début très précoce et l'imagerie cérébrale. L'étude la plus récente est la revue de littérature d'Ordonez en 2015 qui ne couvre que les données issues de la cohorte de patients du NIMH²⁰².

Qualités et défauts de ce travail

Nous avons donc revu l'intégralité des articles accessibles en anglais concernant la neuro-imagerie de la schizophrénie à début très précoce. Nous avons choisi d'inclure à la fois les études du NIMH et celles non-NIMH. Bien que la plupart des articles proviennent de la cohorte de Bethesda, les autres apportent des données intéressantes notamment en spectroscopie et en imagerie fonctionnelle.

Le principal intérêt de ce travail réside dans l'inclusion de toutes les études satisfaisant à la définition actuelle des SDTP, excluant les études comprenant des débuts avant 14 ans et conservant ainsi une population homogène comme cible du recueil.

L'une des limites des résultats de l'étude est l'hétérogénéité des méthodes utilisées par les divers articles revus.

L'utilisation constante d'une IRM à B_0 de 1,5 T est un autre frein au caractère « *up-to-date* » des études d'imagerie chez les SDTP, et, ce, malgré trois études utilisant un imageur à 3 T. Nous restons dans une gamme relativement ancienne quant aux appareils utilisés. La puissance du champ B_0 étant directement corrélée au déplacement chimique, au ratio signal sur bruit ainsi qu'aux résolutions spatiale, temporelle et spectrale, on voit bien que les études portant sur les SDTP sont de conception ancienne et donc risquent de passer à côté des avancées récentes en termes d'imagerie cérébrale. Kirov et al. en 2013 ont utilisé un imageur 7 T pour évaluer la couche des cellules dentelées de l'hippocampe, arrivant à mettre en

évidence via une séquence en écho de gradient en contraste de susceptibilité magnétique une structure d'une taille de 100µm sur un cerveau *in-vivo*, et ce en vue d'évaluer la cause micro-anatomique des anomalies du cortex hippocampique¹⁵⁸.

Résumé des résultats

Le travail présent amène donc à voir les modalités de développement du cerveau des SDTP, notamment en le comparant au développement des EDT.

Le développement des SDTP va notamment présenter un amincissement cortical durant l'âge prépubertaire, partant des zones pariétales, et s'étendant progressivement vers les zones préfrontales et temporales, appelé évolution « *back-to-front* », et relié à une réduction de la quantité de substance grise exagérée de façon significative quand elle est comparée à celle des enfants à développement typique. Cette modalité d'amincissement semble respecter les zones postérieures du cerveau.

Les caractéristiques de neuro-imagerie des SDTP comportent un volume cérébral total plus petit, un système ventriculaire élargi, des hippocampes plus petits, ainsi qu'une croissance plus lente de la substance blanche comparée aux enfants à développement typique. Les noyaux caudés et putaminaux semblent avoir une taille plus élevée, mais le lien avec une imprégnation neuroleptique n'est pas à exclure. En effet, la corrélation entre blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et augmentation de volume des striata chez les adultes traités par neuroleptiques semble liée à un effet de la médication⁸⁷. Enfin, le cortex cingulaire semble perdre l'asymétrie présentée par les enfants à développement typique, et l'insula semble plus petite que chez les enfants à développement typique.

Les études spectroscopiques montrent des résultats divergents mais semblent être en accord avec des anomalies dans les taux de N-Acétyl-Aspartate (considéré comme marqueur du bon fonctionnement neuronal), dans les hippocampes et dans le centre semi-ovale²²².

Les études d'imagerie fonctionnelle tendent à montrer des anomalies dans les activations conjointes en « *resting-state* », tendant à signifier un fonctionnement basal différent des EDT. Enfin, la seule étude en diffusion mériterait d'être reproduite.

Comme prévu, les anomalies cérébrales chez les SDTP sont relativement proches de celles des schizophrénies à début adulte (SDA) et des schizophrénies à début précoce (SDP), cependant les différences initiales et la modalité de développement cortical sont liées aux superpositions et de la maladie et du développement typique.

Comparaison avec les SDA, SDP, et les TSA

A présent, il apparaît utile de comparer les résultats du travail présenté ci-dessus avec les autres sous-groupes de schizophrénie, notamment les schizophrénies à début précoce, à début à l'âge adulte, et les découvertes dans les troubles du spectre autistique.

Schizophrénie à début précoce.

Les études chez les SDP, dont la définition précise est un début avant 18 ans et après le treizième anniversaire, sont nombreuses. Un volume cérébral total plus faible est, là aussi, retrouvé¹⁷³. Juuhl-Langseth en 2012 retrouve une augmentation de volume des ventricules latéraux, du 4ème ventricule, ainsi que des noyaux caudés sur une population de 18 SDP et 33 contrôles à développement typique¹⁴⁷.

Une épaisseur corticale moindre est retrouvée²⁵⁹, principalement dans le cortex frontal, temporal et pariétal mais non occipital, de façon comparable aux SDTP. Cette même étude analyse la géométrie des sillons corticaux et retrouve une scissure moins concave et un gyrus moins convexe chez les SDP comparé aux enfants à développement typique.

De même, l'analyse des asymétries temporales montre une moins grande asymétrie chez les SDP comparés aux EDT, tout comme chez les SDTP. Cette disparition de l'asymétrie est aussi constatée pour la scissure para-cingulaire chez les SDP⁵⁸. Fraguas en 2016 trouve dans sa méta-analyse une réduction de la SG frontale¹⁰¹.

De plus, les analyses hippocampales de Matsumoto en 2001 ramènent une absence de différence entre les volumes hippocampaux après correction par le VCT, ce qui diffère avec les résultats trouvés chez les SDTP¹⁷³. Les analyses de diffusion trouvent notamment une anisotropie fractionnelle inférieure dans les fibres associatives longues²⁶⁰

Enfin, les analyses en spectroscopie semblent trouver des résultats comparables chez les SDP avec des *patterns* de réduction des taux de NAA dans la substance blanche sous-jacente au cortex préfrontal dorso-latéral gauche^{233,266}.

Schizophrénie de l'adulte

La schizophrénie de l'adulte a été l'objet de nombreuses études dont le travail présent va reprendre quelques revues et méta-analyses.

Les études concernant les volumes de substance grise retrouvent une atrophie au niveau du cortex préfrontal¹⁸², des hippocampes¹⁸¹, du cortex temporal¹⁸⁰, du cortex insulaire^{86,209}, du cortex cingulaire^{86,209} et du noyau thalamique, d'aggravation progressive¹³⁰. Elles mettent aussi en évidence une augmentation de taille des noyaux caudés et putaminaux⁸⁷ potentiellement en lien avec le traitement, bien que les caudés semblent être augmentés de volume avant le déclenchement de la maladie⁸⁷.

De même, une tendance à l'élargissement des ventricules cérébraux est retrouvée.

Les méta-analyses d'imagerie de diffusion retrouvent une anisotropie fractionnelle inférieure dans la SB frontale⁸⁵, temporale, du lobe limbique²⁵³.

Les imageries spectroscopique tendent à montrer que les taux de NAA, Cho, Cr ne sont pas significativement différents entre SDA et sujets à développement typique²⁶¹. Les autres métabolites (GSH, Glutamate, Glutamine, NAAG, glycine et sérine) ont été explorés mais nécessiteraient de plus nombreuses études pour conclure à des résultats certains.

Les imageries fonctionnelle ont retrouvé principalement des activations moins importantes au niveau des cortex préfrontaux, cingulaires et temporaux, des hippocampes, des thalamii, des striata et du cervelet¹⁸⁶; les tâches cognitives sont, elles aussi, associées à des élévations moins importantes des activations en temporal et préfrontal⁶³. La limite de cette modalité semble être la reproductibilité des paradigmes d'activations.

Troubles du spectre de l'autisme

De la même façon que pour la schizophrénie de l'adulte, les troubles du spectre de l'autisme ont été étudiés de façon soutenue, comme en témoigne l'abondante littérature scientifique à ce sujet. Les études concernant les autistes incluent parfois des enfants d'âge jeune, pouvant compliquer la comparaison entre les résultats d'enfants de moins de 6-7 ans (âge typique des examens conduits dans le cadre de recherches sur l'autisme) et ceux conduits pour les schizophrénies de l'enfant.

Les études d'imagerie structurelle ramènent, chez l'enfant autiste, une augmentation du volume de la SG et de la SB^{123,166} comparé aux EDT, spécifiquement sur les cortex

préfrontaux, pré-centraux et temporaux ; celle-ci semble apparaître vers 12 mois de vie²²³, différence non retrouvée à l'âge de 10-12 ans, avec même un amincissement des cortex frontaux¹²⁶, temporaux et pariétaux chez les TSA *versus* EDT^{123,166}. Ecker, en 2015, retrouve dans sa revue, un volume cérébral plus important chez les enfants TSA avant 6-8 ans, puis une décroissance rapide des volumes qui rejoignent les volumes des EDT⁸¹, qu'elle met en relation avec une gyrification anormale.

De même, beaucoup d'études ont analysé les régions anatomiques cérébrales potentiellement impliquées dans la symptomatologie des TSA, ramenant une baisse d'épaisseur et de surface corticale à progression rapide avec l'avancée en âge. L'insula, la zone operculaire, ainsi que la jonction temporo-pariétale et les cortex entorhinaux et orbito-frontaux⁷⁵, sont retrouvés comme amincis en comparaison aux contrôles à développement typique ; on constate aussi une augmentation de l'épaisseur au niveau du cortex cingulaire et du pôle frontal gauche.

Le cervelet est aussi considéré comme de taille augmentée chez les individus souffrant de TSA, *versus* EDT. A priori cette augmentation de volume serait en lien avec une augmentation des hémisphères cérébelleux, et non du vermis³.

Le complexe amygdalien semble aussi augmenté de taille chez les TSA^{166,199,229} mais varie avec le VCT.

Le corps calleux serait aussi décré en volume, avec, néanmoins, des variations locales selon les sous-régions considérées¹⁶⁶.

Contrairement aux SDTP, les hippocampes seraient augmentés en volume chez les TSA, soit bilatéralement soit unilatéralement à droite¹⁶⁶ mais les résultats méritent une reproduction, notamment, sur les sujets adolescents.

Les noyaux gris centraux seraient de formes inhabituelles et le caudé augmenté en volume¹⁶⁶.

Les imageries de diffusion ont ramené une diffusivité moyenne plus élevée et une anisotropie fractionnelle plus faible¹⁶⁶, que ce soit dans le corps calleux, les faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs, les faisceaux uncinés, la boucle cingulaire, ou le centre semi-ovale. La densité de SG serait abaissée au niveau de la SB cérébelleuse et du corps calleux¹⁶⁶.

Les analyses en IRMf, plus précisément en « *resting-state* », montrent une tendance à l'hyperconnectivité de basse distance, aux dépens des connexions longues distance¹⁶⁶. La connectivité du « *default mode network* » semble altérée.

Enfin, les analyses de spectroscopie ont montré une réduction des taux de NAA, de Cho, de Cr + P-Cr, de Glx chez les enfants et des taux augmentés de Glx chez les adultes¹⁶⁶.

La conclusion, dans l'analyse de la littérature chez les individus souffrant de TSA, ramène des résultats qui diffèrent des SDTP, a priori, car il semble impossible d'obtenir des acquisitions antérieures aux troubles sur cette population.

Conclusion

Comme vu dans le travail présent, l'étendue des études en imagerie cérébrale chez les sujets souffrant de SDTP est faible. La cohorte du NIMH, forte d'environ 200 patients, est la source première de données sur le neuro-développement des sujets SDTP. L'ancienneté de la séquence utilisée semble pouvoir limiter les découvertes sur cette maladie.

Dans ce contexte il semble intéressant de se questionner sur l'opportunité d'évaluer plus encore les données rétrospectives issues des hôpitaux français, ce qui sera effectué dans l'axe suivant du présent travail.

**SDTP et imagerie cérébrale, exemple de la
population de l'Hôpital Robert Debré
(APHP)**

La schizophrénie à début précoce et la schizophrénie à début très précoce sont deux variantes peu connues de la maladie schizophrénique.

L'étude présentée dans ce travail est issue d'un article en cours de rédaction concernant les données IRM rétrospectives de 19 sujets schizophrènes à début précoce et très précoce (14 SDTP, 5 SDP), 20 sujets contrôles autistes et 19 sujets à développement typique (Enfants à développement typique, abrégé EDT). Une comparaison après traitement d'image via deux algorithmes de morphométrie cérébrale, à savoir Freesurfer 6.0 (*Martinos center*, Boston,^{67,99} et SPM 12 (*Wellcome Center*, Londres,¹⁶) a été effectuée. L'analyse des données a été pratiquée dans un contexte de recherche de bio-marqueurs spécifiques sur cette population d'enfants, en préambule à une possible étude longitudinale sur les schizophrénies très précoces.

Le travail développé ci-dessous présentera les résultats sur la sous-population SDTP, comparée aux contrôles à développement typique, soit sur une population de 14 SDTP comparés à 19 EDT.

Mots clefs :

Schizophrénies à début très précoce

Schizophrénie.

Analyse informatique d'image

Morphométrie.

Segmentation.

IRM

Noyaux Gris centraux

Introduction

Comme présenté dans la première partie de notre travail, la schizophrénie très précoce (dont le début commence avant 13 ans) est considérée comme une sous-population particulière devant la gravité du pronostic, et l'implication supposée comme plus forte des facteurs neuro-développementaux dans la genèse des troubles. Les patients SDTP sont souvent ceux qui ont une durée de psychose non traitée (DNPT) longue, en lien avec le caractère insidieux des troubles déjà évoqués en cours de la première partie du présent travail.

L'intérêt de préciser un diagnostic, notamment en excluant le diagnostic différentiel d'autisme, oriente à chercher un moyen para-clinique à ajouter aux faisceaux d'arguments cliniques^{24,76}. L'identification des biomarqueurs d'imagerie cérébrale de la schizophrénie à début précoce et très précoce est un de nos objectifs actuels^{24,168,202}.

Utilisant les données rétrospectives de l'Hôpital Robert Debré concernant 14 sujets souffrant de SDTP, comparés à 19 sujets contrôles à développement typique, l'étude présente a effectué une analyse morphométrique des données IRM de ces patients au moyen de deux logiciels contemporains, à savoir Freesurfer version 6.0^{67,96-99}, et SPM 12¹³⁻¹⁷. La recherche de potentiels bio-marqueurs permettant d'aider au diagnostic de cette maladie est la cible principale de l'étude.

Les données présentées ici sont les premiers résultats partiels d'un travail plus vaste, effectué avec les Professeurs Houenou et Delorme, qui inclura les comparaisons entre une population pathologique constituée de SDP et de SDTP, et deux populations témoins, l'une pathologique, constituée de sujets présentant un TSA et l'autre au développement typique. Seront exposé en premier lieu, les résultats portant sur la comparaison SDP et contrôles à développement typique, puis les résultats portant sur la sous-population SDTP, comparée aux contrôles à développement typique. De façon à se focaliser sur les comparaisons entre SDTP et enfants à développement typique, les sujets inclus dans l'étude en cours avec l'UNIACT en tant que SDP, ou de contrôles TSA seront mentionnées en partie matériel et méthodes mais pas en partie résultats.

Matériel et méthodes

Population

Patients

La population de sujets atteint d'une SDTP a été recueillie de façon rétrospective auprès de l'hôpital Robert Debré (Paris 19ème arrondissement).

La liste des patients recrutés avait déjà été établie par le Docteur Nathalie Coulon, dans une recherche rétrospective, à partir des archives du service de pédopsychiatrie de cet hôpital parisien. Les critères d'inclusion étaient :

- présenter un diagnostic avéré de schizophrénie à début très précoce, c'est à dire de début strictement avant 13 ans « début très précoce » ;
- avoir été pris en charge sur l'hôpital Robert Debré, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, dans le service de pédopsychiatrie, durant les années 2009 à 2017, en consultation ou en hospitalisation ; et
- avoir bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique dans ce même hôpital Robert Debré avec un protocole identique et de qualité exploitable (protocole de pondération T1, temps d'écho 5 ms, temps de répétition 25 ms, FOV 256 x 256, 30° d'angle alpha, voxel de 0,9375 x 0,9375 x 1 mm).

Les codes diagnostics CIM-10 F20 (Schizophrénie) et F21 (Trouble schizotypique) avaient été retenus, puis chaque fichier étudié par le Docteur Nathalie Coulon afin de déterminer la fiabilité du diagnostic de schizophrénie précoce. Aient ainsi été extraits l'identité des patients, leur date de naissance, leur âge au moment du début des troubles et la durée d'évolution de la maladie. Dans le présent travail, il restait à extraire les données d'imagerie, sur le système d'archive d'images de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

En conséquence, dans le présent travail, les critères de non inclusion étaient

- un diagnostic de schizophrénie à début très précoce (avant 13 ans) non certain ; ou
- une absence d'imagerie chez le patient.

Les sujets SDP inclus dans l'étude plus large ont été recrutés selon le même protocole exception faite de l'âge (entre 13 ans inclus et 18 ans exclus).

Contrôles à développement typique

La récupération des données contrôle a été effectuée via la base de donnée de l'unité UNIACT (Unité de Neuro-Imagerie Appllicative, Clinique et Translationnelle), plus précisément de sa section psychiatrie et neuro-imagerie dirigée par le Professeur Houenou, grâce au partenariat avec le Docteur Nathalie Coulon, en lien avec la Fondation Fondamental (Unité Inserm U 955) et ses équipes.

Les données issues des sujets contrôles au développement typique ont été extraites d'une étude en cours concernant les apparentés aux sujets autistes ayant lieu actuellement à l'Hôpital Robert Debré, avec l'accord du Professeur Delorme. Les imageries ont été classées par âge au moment de l'évaluation par IRM, sexe, et diagnostic (autiste versus sujet au développement typique) et appariées une à une avec les sujets SDTP, avec ajout subséquent d'autant de sujets que les images disponibles le permettaient. Dans le contexte de l'étude en cours le même protocole a été effectué pour les sujets TSA.

Dans le cadre de l'étude, les sujets ont bénéficié d'une acquisition à l'Hôpital Robert Debré entre 2009 et 2017. Durant cette période, deux appareils IRM de même champ B_0 à 1,5T. ont été utilisés :

- Phillips Intera Achieva, de 2007 jusqu'en 2013 ; et
- Philips Ingenia, de 2013 à maintenant.

Cependant, avec ces deux appareils, les acquisitions, pour les SDTP, ont été pratiquées selon un protocole identique de pondération en T1, Temps d'écho 5 ms, Temps de répétition 25 ms, FOV 256 x 256, 30° d'angle alpha, voxel de 0,9375 x 0,9375 x 1 mm.

Les acquisitions pour les sujets typiques ont été réalisées, elles aussi, sur les mêmes appareils, selon un protocole équivalent en pondération T1, Temps d'écho 5,6ms, Temps de répétition 25ms, FOV 256x256, 30° d'angle alpha et voxel de 1,02 x 1,02 x 1 mm.

La qualité des images a été évaluée par l'auteur pour exclure les données de mauvaise qualité.



Illustration 16: Laboratoire Neurospin, CopyRight PF Grosjean



Illustration 17: Illustration 17: Hôpital Robert Debré, 6 février 2018

Traitement d'images par SPM 12

Principes de SPM 12

SPM 12 est un logiciel fonctionnant sous Matlab, développé par le Wellcome Center for NeuroImaging et utilisé pour l'IRMf ainsi que la « *voxel-based morphometry* ». Le principe du logiciel est d'identifier, par voxel, les différences statistiquement significatives entre chaque image individuelle et un « *template* », correspondant à une image moyennée de toutes les images de chaque sujet inclus dans l'étude. Cet algorithme a été utilisé sur l'intégralité des sujets de l'étude en cours avec l'UNIACT (14 SDTP, 5SDP, 19 contrôles à développement typique et 20 Contrôles autistes).

Les différences sont exprimées en fonction du diagnostic et des covariables, de façon globale selon le diagnostic. Les covariables ont été ici définies comme l'âge, le sexe et l'appareil ayant acquis les images. Une correction a été effectuée sur le volume cérébral total. Pour des précisions sur le fonctionnement de SPM 12, se référer à l'**annexe 3**. Le rendu final est un contraste entre deux catégories diagnostiques (exemple : schizophrénies moins contrôles à développement typique, etc...)

Remarques méthodologiques

La revue approfondie de la littérature des études d'imagerie cérébrale pédiatrique met en évidence des méthodologies assez disparates dans l'utilisation de SPM. Une part très importante des études effectuées au moyen de SPM en pédiatrie utilise les cartes de probabilités tissulaires issues de l'atlas MNI pour la normalisation, sans évoquer de modifications, comparées aux études chez les adultes^{214,224}. D'autres ont étudié les modifications nécessaires à l'utilisation d'atlas pédiatriques de probabilités tissulaires^{48,193}. D'autres travaux réalisent un « *template* » qui leur est propre, ou alors emploient des outils permettant de créer un atlas des cartes de probabilités tissulaires adaptées à l'âge des enfants de l'étude, tel que l'outil « *Template-O-Matic* »²⁶². La disparité majeure des méthodologies nous a fait privilégier une réalisation de la morphométrie basée voxel normalisée sur l'espace MNI, avec utilisation des cartes de probabilités tissulaires adultes. Il s'agit de la méthodologie utilisée par le NIMH dans ses études sur la SDTP en VBM¹⁶⁸.

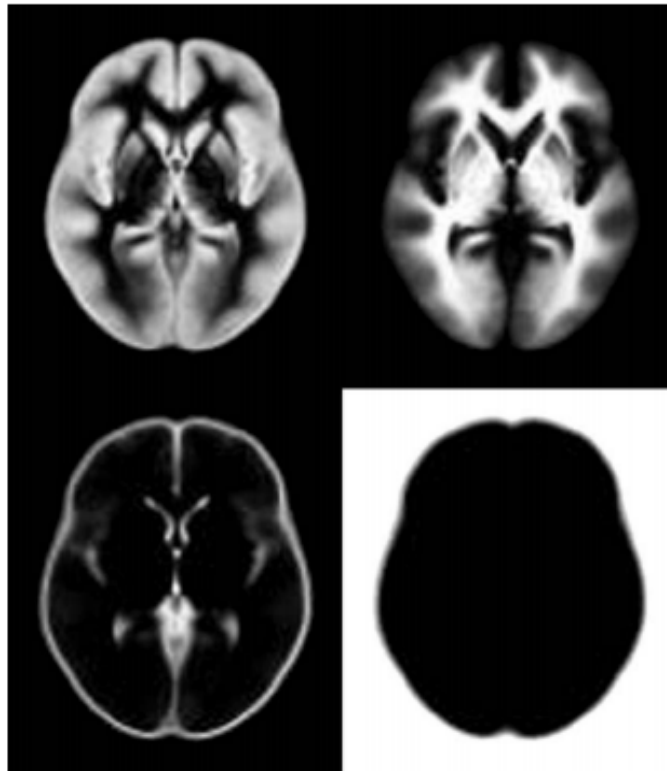


Fig. 1. The tissue probability maps for grey matter, white matter, CSF, and "other".

Illustration 18: Cartes de probabilités tissulaires, tiré d'Ashburner 2005

Extraction des volumes issus de SPM

Après l'utilisation de SPM 12, nous avons procédé à l'extraction des masques des zones d'intérêt via la boîte à outils MarsBar (MARSeille Boîte À Région d'intérêt⁴⁴). Ce logiciel extrait les coordonnées d'intérêt exprimées dans les tableaux de résultats de SPM et permet d'isoler les masques des zones de différences significatives. L'utilisation de la boîte à outils LPNC a permis l'extraction des volumes de SG, pour chaque sujet, retrouvés individuellement dans le masque d'intérêt, permettant une quantification pour chaque sujet de l'étude de ces valeurs, et ainsi d'extraire les valeurs pour les sujets SDTP de la population SDTP+ SDP. Pour le travail présenté ici ont été extraites les valeurs pour les sujets SDTP ainsi que les valeurs des sujets contrôles.

Traitement d'images par Freesurfer 6.0

Principe de Freesurfer 6.0

Freesurfer est un algorithme de traitement automatique d'image développé par le « *Martinos Center for Biomedical Imaging* » depuis les années 1990 et dédié à l'analyse anatomique du cerveau humain^{67,96-99}.

Débutant par les travaux de Dale et Fischl, avec les premières publications datées de 1999 dans *NeuroImage*, ce logiciel emploie une stratégie différente de SMP 12, avec une segmentation, une identification des structures sous corticales de façon volumique⁹⁷, et une stratégie basée sur la reconnaissance des surface pour l'identification des structures corticales^{67,74,96-99}, contrairement aux algorithmes basés sur les voxels tels que SMP 12 qui n'identifient pas les structures corticales. Cet algorithme a été utilisé sur l'intégralité des sujets de l'étude en cours avec l'UNIACT (14 SDTP, 5SDP, 19 contrôles à développement typique et 20 Contrôles autistes), et les seules données concernant les SDTP et les contrôles ont été utilisées par le présent travail. L'atlas utilisé a été celui de Desikan-Killiany⁷⁴.

Remarques méthodologiques

Freesurfer est un algorithme assez simple d'utilisation, avec sa formule pipeline tout en un « *recon_all* », ce qui en fait un outil utilisé de façon routinière en analyse de neuro-imagerie. Dans le contexte de la revue de la littérature pratiquée précédemment, une tendance à utiliser Freesurfer dans ses fonctionnalités natives, sans ajout ou modification des atlas utilisés dans les étapes de celui-ci, semble prédominer. Il s'agit de la méthodologie utilisée par le NIMH dans ses études sur la SDTP^{190,201}. Nous avons donc fait de même en utilisant Freesurfer dans ses fonctionnalités natives.

Statistiques

Population

La normalité des variables d'âge a été vérifiée par un test de Kolmogorov-Smirnoff au vu des effectifs faibles des deux groupes de population.

Les données d'âge des populations ont été analysées par un test T de Student bilatéral pour évaluer l'absence de différence significative des moyennes des âges des deux populations.

Un test de χ^2 et un test de Fisher ont été utilisés pour évaluer l'absence de différence statistique des deux populations en terme de répartition des sexes et des imageurs respectivement.

Analyses statistiques

Les données issues de la VBM ont bénéficié de l'analyse selon un modèle linéaire généralisé intégré dans le logiciel SPM 12, avec expression des différences dans les champs de déformation entre les cartes de SG et le « *template* » selon les diagnostics, avec en covariables âge, sexe, imageur, et avec application d'une correction par le VCT. Une correction FWE à $p < 0,05$ a été effectuée pour s'affranchir des erreurs liées aux comparaisons multiples.

Les données considérées comme d'intérêt ont été celles des volumes des putamen, des noyaux accumbens, des cunei, des gyrii para-hippocampiques. Il s'agit des régions d'intérêt qui apparaissent dans les résultats de l'étude en cours avec l'UNIACT.

Les données issues de l'analyse volumétrique des masques VBM ainsi que de Freesurfer ont été analysées sous Python 3.7 par un script de modèle linéaire mixte.

Pour ces deux analyses, une correction de Bonferroni a été effectuée pour s'affranchir des erreurs liées aux comparaisons multiples, avec un $\alpha^* = \mathbf{0,0041667}$ du fait de la comparaison de 12 localisations anatomiques entre Freesurfer et les masques issus de la VBM. Il s'agit d'une correction volontairement peu conservatrice.

Résultats

Population

Les données résumant la population étudiée sont visibles sur le tableau 10. Un des sujets dont l'analyse Freesurfer n'a pu être conduite a été exclu pour un $N_{SDTP} = 13$

Les données démographiques d'âge suivent une loi normale ($p = 0,99$ pour les valeurs des EDT ; $p = 0,979$ pour les valeurs des SDTP).

Notre effectif total de 32 sujets regroupe 13 SDPT et 19 sujets au développement typique, sans différence statistiquement significative en âge à l'évaluation ($p = 0,3679$), en répartition des imageurs ($p = 0,285$) et sexe ($p = 0,618$).

L'âge de déclenchement de la maladie est compris entre 7 ans et 12,5 ans pour la population SDTP étudiée.

| | SDTP | Contrôles | <i>p</i> |
|-------------------------------|----------------|------------------|-----------------|
| N | 13 | 19 | NA |
| Âge à l'évaluation (mois) | 159,07 ± 17,42 | 166 ± 23,14 | 0,368 |
| Âge à l'évaluation (années) | 13,25 ± 1,45 | 13,83 ± 1,92 | 0,368 |
| Sexe (F:M) | 5:8 | 9:10 | 0,618 |
| Scanner (1:2) | 9:4 | 10:9 | 0,285 |
| Âge de déclenchement (mois) | 138,3 ± 17,64 | NA | NA |
| Âge de déclenchement (années) | 11,52 ± 1,46 | NA | NA |

Tableau 10: Caractéristiques de population

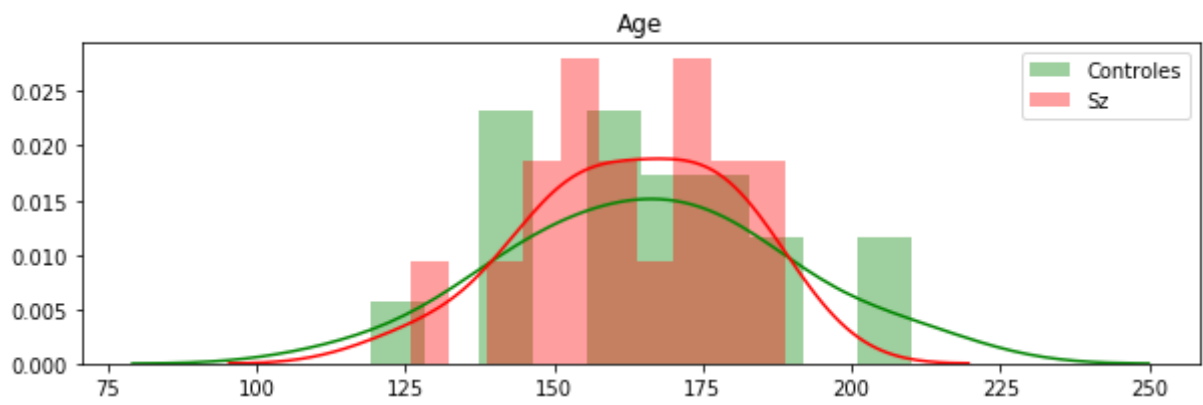


Illustration 19: Diagramme de distribution des âges

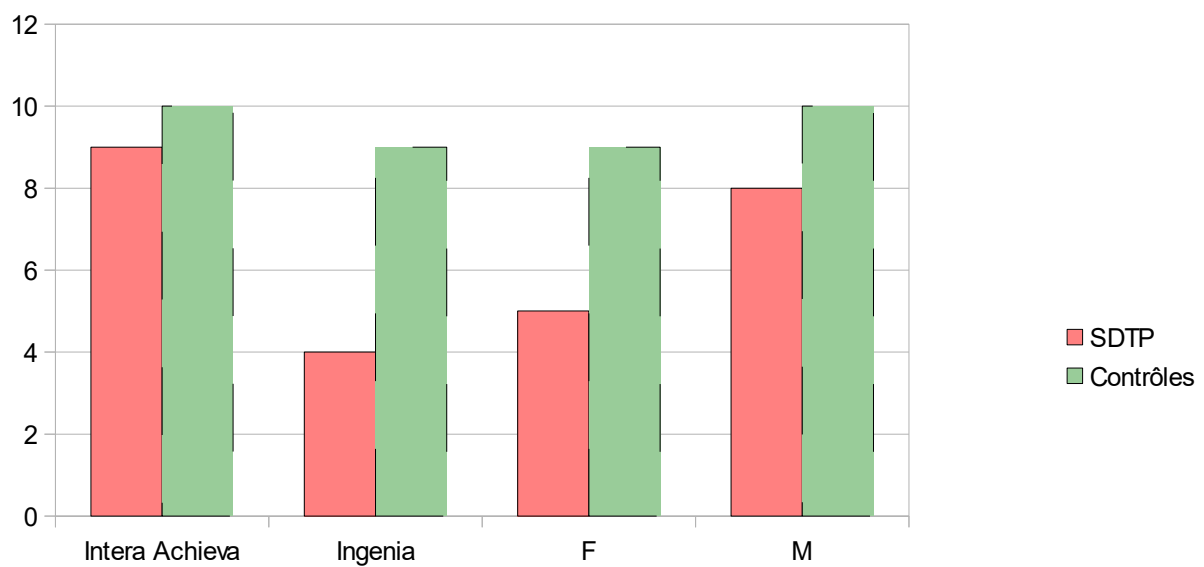


Illustration 20: Effectifs par IRM et sexe

Traitement d'images par SPM 12

Le contraste SPM portant sur les résultats (contrôles à développement typique) - (SDTP + SDP) retrouve les résultats suivants :

- de façon bilatérale, une atrophie des putamens ;
- à droite, une atrophie moins importante dans le lobe para-hippocampique ainsi que très minime dans le cunéus droit.

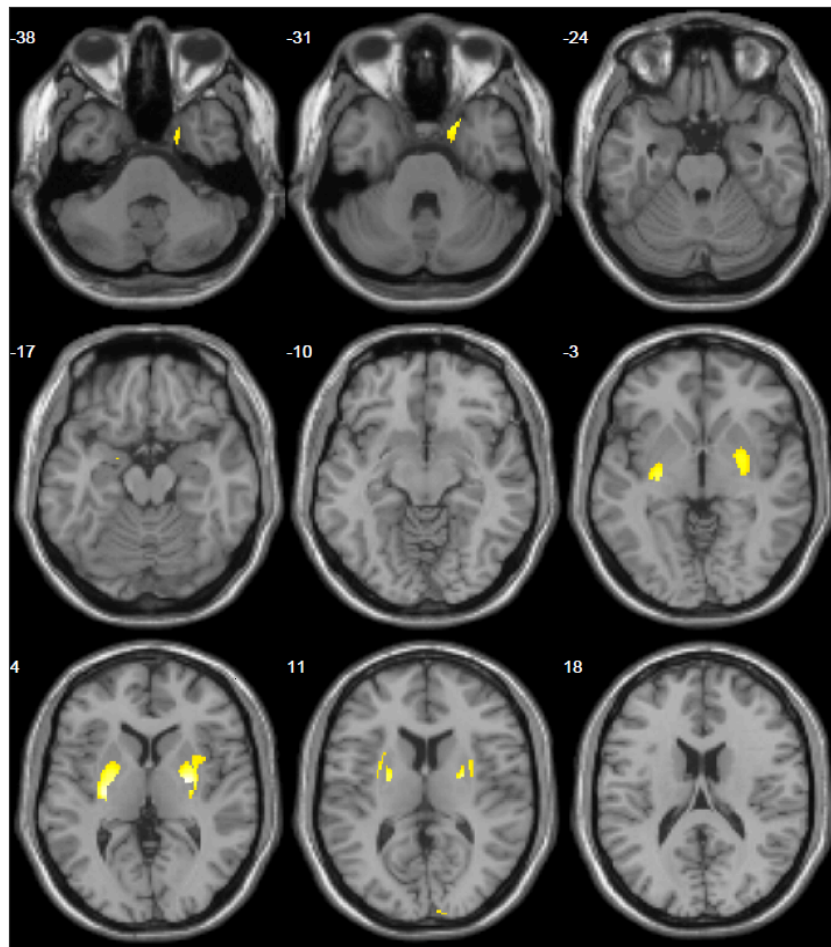
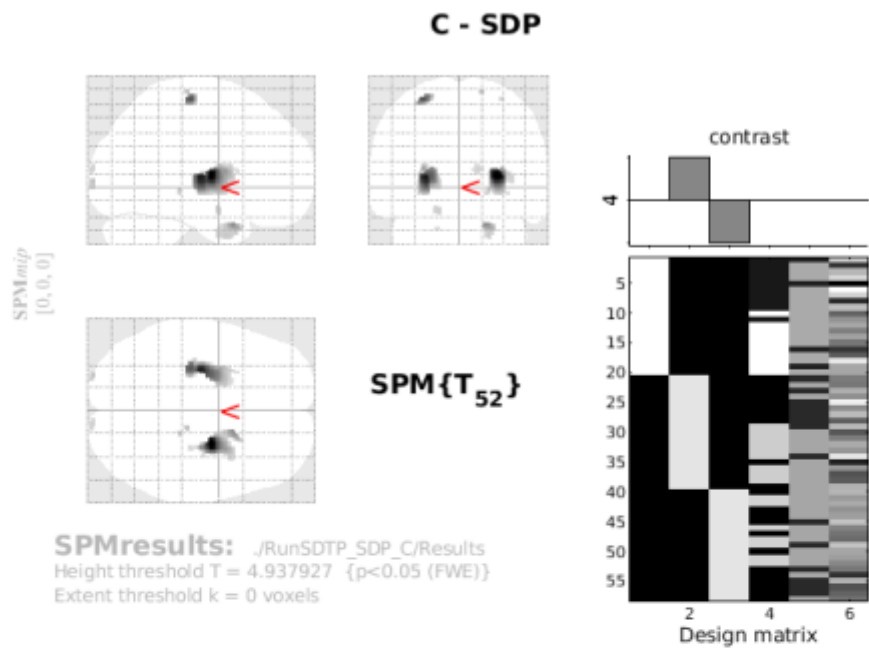


Illustration 21: Image composite, XJView, clusters de différences significatives fusionnés sur imagerie T1, EDT versus SDTP+SDP

*A noter : vues du dessus expliquant les latéralités non conformes à la nomenclature habituelle
Extrait du travail en cours avec l'UNIACT.*

Le contraste SPM portant sur les résultats (SDTP + SDP) - (contrôles à développement typique) ne retrouve pas de différence significative.



Statistics: p-values adjusted for search volume

| set-level | | cluster-level | | | | peak-level | | | | | mm mm mm | | |
|-----------|-----|----------------|----------------|-------|--------------|----------------|----------------|------|------------|--------------|----------|-----|-----|
| p | c | $p_{FWE-corr}$ | $q_{FDR-corr}$ | k_E | p_{uncorr} | $p_{FWE-corr}$ | $q_{FDR-corr}$ | T | (Z_{th}) | p_{uncorr} | | | |
| 0.000 | 12 | 0.000 | 0.000 | 695 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 8.12 | 6.49 | 0.000 | 26 | -9 | 6 |
| | | | | | | 0.002 | 0.151 | 5.94 | 5.17 | 0.000 | 30 | 2 | 9 |
| | | 0.000 | 0.000 | 692 | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 7.68 | 6.25 | 0.000 | -27 | -16 | 4 |
| | | | | | | 0.003 | 0.161 | 5.87 | 5.12 | 0.000 | -28 | -2 | 12 |
| | | | | | | 0.041 | 0.854 | 5.01 | 4.50 | 0.000 | -26 | 10 | 10 |
| | | 0.009 | 0.532 | 50 | 0.177 | 0.000 | 0.012 | 6.91 | 5.80 | 0.000 | -28 | -24 | 63 |
| | | 0.002 | 0.127 | 141 | 0.032 | 0.001 | 0.099 | 6.12 | 5.29 | 0.000 | 16 | 8 | -28 |
| | | | | | | 0.018 | 0.561 | 5.28 | 4.70 | 0.000 | 20 | 3 | -38 |
| | | 0.037 | 0.837 | 4 | 0.725 | 0.012 | 0.561 | 5.40 | 4.79 | 0.000 | 20 | -32 | -3 |
| | | 0.039 | 0.837 | 3 | 0.767 | 0.013 | 0.561 | 5.39 | 4.78 | 0.000 | 15 | -26 | 68 |
| | | 0.027 | 0.837 | 11 | 0.532 | 0.015 | 0.561 | 5.33 | 4.74 | 0.000 | -24 | -98 | 2 |
| | | 0.023 | 0.837 | 15 | 0.461 | 0.021 | 0.567 | 5.23 | 4.67 | 0.000 | -16 | -2 | -20 |
| | | 0.025 | 0.837 | 13 | 0.494 | 0.024 | 0.631 | 5.18 | 4.63 | 0.000 | 12 | -99 | 10 |
| | | 0.039 | 0.837 | 3 | 0.767 | 0.028 | 0.678 | 5.13 | 4.60 | 0.000 | 30 | -24 | 63 |
| | | 0.039 | 0.837 | 3 | 0.767 | 0.035 | 0.775 | 5.05 | 4.54 | 0.000 | -18 | 6 | -32 |
| | | 0.044 | 0.880 | 1 | 0.880 | 0.047 | 0.932 | 4.96 | 4.47 | 0.000 | 34 | -14 | -6 |

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 4.94$, $p = 0.000$ (0.050)
 Extent threshold: $k = 0$ voxels
 Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 29.212$
 Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 0.05$
 FWEp: 4.938, FDRp: 6.598, FWEc: 1, FDRc: 692

Degrees of freedom = {1.0, 52.0}
 FWHM = 15.6 15.2 14.4 mm mm mm; 10.4 10.1 9.6 {voxels}
 Volume: 639573 = 189503 voxels = 117.7 resels
 Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 1009.55 voxels)

Illustration 22: Contraste EDT moins SDTP+SDP; rendu du logiciel SPM 12.

Extrait du travail en cours avec l'UNIACT.

Volumes extraits de la VBM

Les résultats de l'analyse en LMM des valeurs issue des masques de volumes en morphométrie basée voxel sont exprimés dans le tableau suivant.

Les valeurs de volumes ont une répartition normale.

| ROI | Coefficient | Erreur standard | z | P> z | [0.025 | 0.975] |
|----------------------------|-------------|-----------------|-------|-----------|--------|--------|
| Putamen G | 0.071 | 0.019 | 3.773 | 1.610E-04 | 0.034 | 0.109 |
| Putamen D | 0.074 | 0.021 | 3.556 | 3.765E-04 | 0.033 | 0.115 |
| Gyrus para-hippocampique D | 0.088 | 0.033 | 2.669 | 7.607E-03 | 0.023 | 0.152 |
| Pré-central G | 0.101 | 0.030 | 3.386 | 7.081E-04 | 0.043 | 0.160 |

Tableau 11: Modèle linéaire mixte, volume VBM des populations SDTP vs EDT

Traitement d'image par Freesurfer 6.0

Les résultats de l'analyse en LMM des valeurs extraites de Freesurfer sont exprimés dans le tableau suivant.

Les valeurs de volumes ont une répartition gaussienne hormis pour les valeurs des accumbens, qui pour les contrôles à développement typique, obtiennent respectivement une *p-value* aux tests de normalité de 0,012 à gauche et 0,007 à droite.

| ROI | Coefficient | Erreur standard | z | P> z | [0.025 | 0.975] |
|-------------------------|-------------|-----------------|--------|-----------|-----------|----------|
| Putamen G | -750.004 | 161.977 | -4.630 | 3.651E-06 | -1067.474 | -432.534 |
| Putamen D | -582.601 | 145.371 | -4.008 | 6.132E-05 | -867.524 | -297.678 |
| Accumbens G | -204.499 | 40.014 | -5.111 | 3.210E-07 | -282.925 | -126.073 |
| Accumbens D | -145.731 | 29.826 | -4.886 | 1.029E-06 | -204.190 | -87.273 |
| G. Para-hippocampique G | -66.452 | 99.964 | -0.665 | 5.062E-01 | -262.378 | 129.473 |
| G. Para-hippocampique D | 41.342 | 92.107 | 0.449 | 6.535E-01 | -139.184 | 221.868 |
| Cunéus G | -350.612 | 137.345 | -2.553 | 1.069E-02 | -619.803 | -81.420 |
| Cunéus D | -609.082 | 195.171 | -3.121 | 1.804E-03 | -991.611 | -226.553 |

Tableau 12: Modèle linéaire mixte, volume Freesurfer des populations SDTP vs EDT

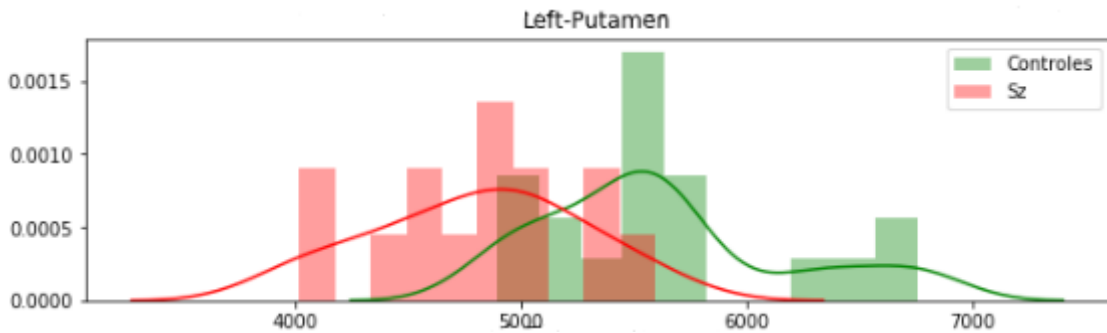


Illustration 23: Diagramme de dispersion des volumes, putamen gauche

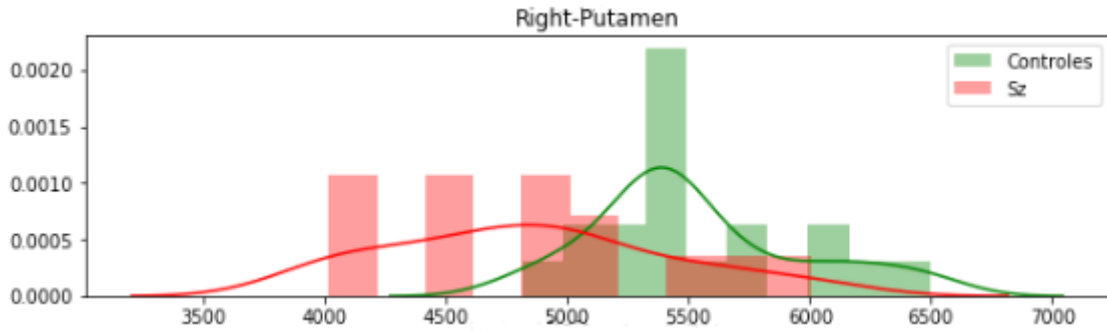


Illustration 24: Diagramme de dispersion des volumes, putamen droit

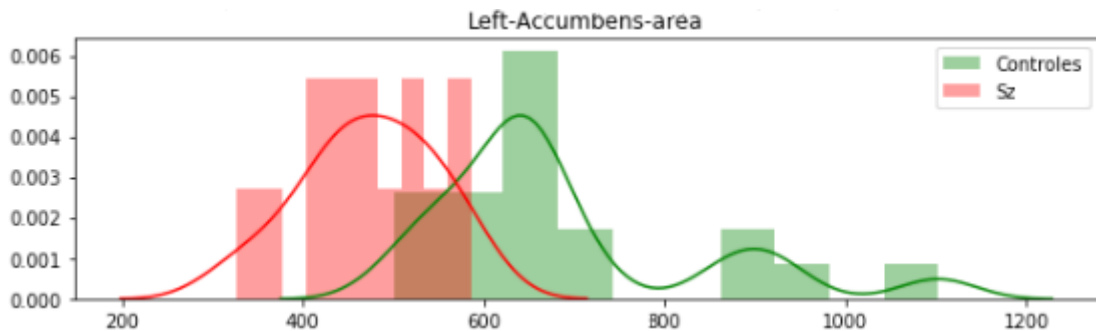


Illustration 25: Diagramme de dispersion des volumes, zone accumbens gauche

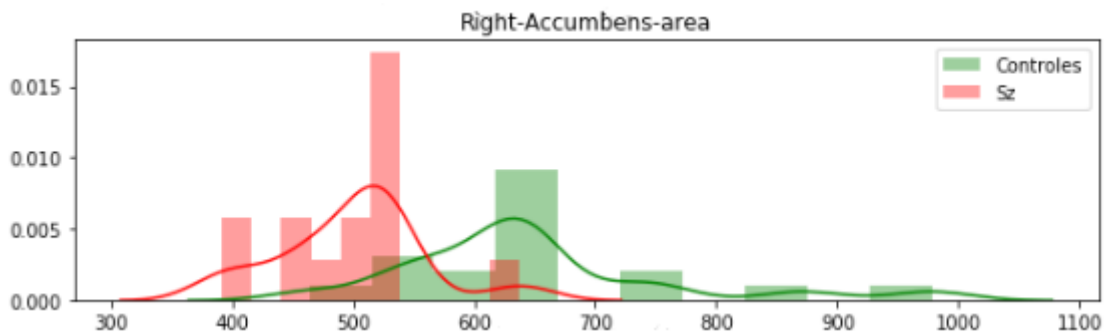


Illustration 26: Diagramme de dispersion des volumes, zone accumbens droite

Discussion

Résumé des résultats

Nous avons donc réalisé une étude d'imagerie appliquée aux schizophrénies à début très précoce, en utilisant les données acquises entre 2009 et 2017 dans un hôpital de référence pédiatrique français.

L'analyse des volumes issus des masques de SG, identifiés par SPM 12, isolés par MarsBar et calculés par le logiciel LPNC, a montré sur la population SDTP de l'étude une atrophie bilatérale des putamens, et de la zone pré-centrale à gauche. L'analyse selon Freesurfer a caractérisé les valeurs de volumes, et a confirmé sur nos données une atrophie des putamens, des noyaux accumbens de façon bilatérale, ainsi que du cunéus droit chez les SDTP versus enfants à développement typique.

Place dans la littérature

La littérature actuelle sur les SDTP et l'imagerie cérébrale a été revue précédemment dans ce travail. Le présent travail présente une analyse des résultats rendus par Freesurfer et des zones d'intérêt mises en évidence par SPM 12. Il s'agit à notre connaissance de la seule étude comparant ces deux méthodologies à l'heure actuelle chez les SDTP. Il s'agit de la seule étude montrant une atrophie significative des putamens et des accumbens chez les SDTP vs EDT. Il s'agit en outre de la seule étude française à notre connaissance sur le sujet. La découverte chez les SDTP d'une taille inférieure des putamens est possiblement liée aux différences entre nos sujets et ceux de l'équipe du NIMH. La découverte d'une taille diminuée des accumbens chez les SDTP, comparée aux contrôles typiques est nouvelle.

Forces et faiblesses

L'étude présente a porté sur une population extrêmement peu analysée, à savoir les enfants et adolescents souffrant de schizophrénie à début très précoce. Cette population est considérée comme présentant des signes en imagerie de la maladie schizophrénique plus importants que chez les personnes souffrant de schizophrénie à début adulte^{78,227,228}.

A notre connaissance, cette étude s'inscrit dans un corpus portant sur cette population qui, à l'heure actuelle, regroupe une petite cinquantaine d'articles. Il s'agit d'une population peu étudiée, et à notre connaissance, de la première étude française sur la recherche de biomarqueurs en imagerie sur cette population pathologique.

Les résultats de notre étude ont été significatifs malgré le faible effectif, et sont présents selon deux méthodes différentes de morphométrie cérébrale.

Néanmoins, notre étude souffre de plusieurs faiblesses. L'effectif restreint de patients en est une. La prévalence de la schizophrénie à début très précoce est estimée à 1/30000¹⁸⁷, et le diagnostic différentiel principalement opposé est celui de l'autisme, dont la prévalence est estimée à de 6 à 7 /1000 individus. Il y a donc un biais de recrutement avec possiblement une tendance à diagnostiquer autistes certains schizophrènes SDTP.

Enfin, il semblerait intéressant de poursuivre les comparaisons selon les algorithmes de segmentation. Les méthodologies de segmentation ont été revues en 2015 par Gonzalez-Villa pour les divers algorithmes publics, retrouvant des variations dans les valeurs de volumes des zones subcorticales selon les algorithmes, notamment des noyaux accumbens¹¹⁴.

Ouverture et conclusion

Notre étude a donc permis de procéder à un début d'analyse rétrospective des imageries des schizophrènes à début très précoce grâce aux données du service de pédopsychiatrie de l'Hôpital Robert Debré. Ces analyses permettent la reproduction de recherches réalisées aux États-Unis sur un autre échantillon de population, présentant un trouble schizophrénique à début très précoce.

Nous avons ainsi pu montrer une atrophie des putamens, des noyaux accumbens et des cuneus droits chez les SDTP en comparaison aux sujets à développement typique. Cette atrophie existe selon deux algorithmes différents de morphométrie cérébrale. L'utilisation d'autres stratégies de segmentation et d'identification des structures sous corticales pourraient être effectuée, notamment les approches basées déformation (FIRST, de la *toolbox* FSL¹³⁴), en vue de comparer les résultats par méthodologies et d'utiliser la plus pertinente dans ce contexte.

Nous allons à présent examiner les perspectives de recherche concernant cette pathologie et l'enjeu de son diagnostic rapide. Devant la rareté de ces pathologies, une participation aux protocoles de recherche est fondamentale pour faire avancer la compréhension de cette maladie.

Ouverture sur la recherche

Connaissances actuelles

A l'heure actuelle, l'étiologie de la schizophrénie échappe toujours à la science. Les théories biologiques actuellement en vogue comportent les théories dopaminergique, glutamatergique, celles d'une inflammation cryptique et d'un défaut d'élagage neuronal ou synaptique⁹⁰.

Depuis Carlsson et Lindquist en 1963, qui ont montré l'effet biologique de la chlorpromazine, la démonstration de l'effet clinique des neuroleptiques par blocage du récepteur D2 par Seeman^{36,37}, la théorie dopaminergique actuelle est celle d'un déséquilibre cortico-sous-cortical de la dopamine, avec une hyperdopaminergie sous-corticale entraînant une symptomatologie productive, et une hypodopaminergie corticale induisant les symptômes négatifs^{117,255}.

La théorie glutamatergique actuellement reconnue est celle d'un hypo-fonctionnement global des voies glutamatergique avec surexpression compensatrice des récepteurs NMDA¹⁶¹.

Les autres théories biologiques en lien avec les métabolismes des neurotransmetteurs (cholinergique, GABAergique, sérotoninergique) n'ont pas une reconnaissance majeure dans la physiopathologie alléguée de la schizophrénie³⁶ même si ils émergent comme potentielles cibles d'intérêt⁸³. De même, l'interaction entre les voies dopaminergique et glutamatergique est une autre piste en cours d'exploration⁵².

Les théories récentes liant les anomalies des neuromédiateurs et des cytokines expliquant par un état d'inflammation cérébrale chronique modérée au moins une partie des états schizophréniques^{26,93}, liant histoire développementale, infections anténatales ou parentales, et bases biologiques. Les cellules micro-gliales, à valeur de macrophages, sont activées et augmentées en densité selon certaines études. Leur rôle de médiateurs inflammatoires principaux dans le système nerveux central a été proposé¹⁸⁹. En relarguant les médiateurs cytokiniques de l'inflammation ainsi que des prostaglandines, protéinases et Espèces Réactives de l'Oxygène (Reactive Oxygen Species) et de l'Azote (Reactive Nitrogen Species), les microgliocytes seraient responsables, en cas d'inflammation à cette période du développement, d'une altération du développement des neurones et de la glie²¹³. De même, un lien est fait avec l'activité anti-inflammatoire des antipsychotiques qui semblent limiter le relargage du NO, médiateur inflammatoire du micro-environnement cérébral¹⁸⁹ même si un rôle des astrocytes n'est pas non plus exclu⁵⁴.

De même, le stress inflammatoire et oxydatif chronique peut contribuer à une modification de la réponse au stress général de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez les sujets schizophrènes⁶². Les individus schizophrènes ont une réponse au stress social plus faible avec une moins grande élévation du taux de cortisol⁶². Un lien est aussi fait avec l'inflammation chronique et l'activité antioxydante des récepteurs NMDA²³⁵, et leur hypofonctionnement chronique lié à la prise de kétamine entraîne une élévation du taux d'IL-6 dans le micro-environnement cérébral chez la souris^{28,29}.

Il est retrouvé concernant les oligodendrocytes et la myéline une tendance à la malformation des couches de myéline, des micro-inclusions dans les gaines de myélines de la SB cérébrale des individus schizophrènes, ainsi que des modifications dans la composition de la myéline avec une réduction des taux de MAG, de transferrine notamment¹⁷⁸, et ceci de façon indépendante de l'imprégnation neuroleptique. De même le nombre et la morphologie des oligodendrocytes semblent altérés dans le cerveau des individus schizophrènes. Uranova en 2007 retrouve jusqu'à -30% dans le cerveau des schizophrènes, de façon liée à une absence d'augmentation des oligodendrocytes avec l'âge. De même des anomalies particulières cytologiques ont été rapportées, à priori liées au traitement neuroleptique²⁴⁵⁻²⁴⁷.

Théorie proposée en 1983 par Feinberg, l'idée d'un défaut de l'élagage neuronal au cours de l'adolescence du schizophrène est notamment tenue par les constats de l'âge d'apparition de la maladie (adolescence/jeune adulte), des constats effectués sur les coupes anatomiques de cerveaux selon l'âge¹³¹. Huttenlocher a constaté une diminution majeure du nombre de boutons synaptiques entre la jeune enfance et l'âge adulte. Un point important de l'étude d'Huttenlocher fut qu'il n'avait dans ses séries anatomopathologiques qu'un seul adolescent¹⁴⁴. Plusieurs études anatomopathologiques dans les deux dernières décennies ont montré effectivement un élagage neuronal différent chez les individus souffrant de schizophrénie, plus précisément en montrant une densité inférieure dans les zones associatives impliquées dans les cognitions^{104,107}. Le lien entre les activations en cascade du complément et l'élagage de neurones chez la souris est à présent établi^{144,221,236} et semble lier l'élagage des épines dendritiques avec la microglie cérébrale, plus précisément le « tag » des synapses à élaguer par le complément C4¹⁷⁷.

Au total, il existe de multiples marqueurs potentiels témoignant des mécanismes multiples

impliqués et qui interagissent entre eux. Le modèle facteur de risques développementaux semble être le mieux adapté. Un bon parallèle est celui de l'hypertension. La maladie schizophrénique serait issue de l'interaction entre plusieurs causes développementales, génétiques et environnementales et constituerait ainsi un spectre de gravité et de causes.

Le présent travail a montré, dans son premier axe, l'étendue des connaissances actuelles concernant les biomarqueurs en imagerie cérébrale. La revue de littérature met en évidence une tendance à un amincissement du cortex, à un élargissement des ventricules cérébraux, à une atrophie des hippocampes²⁰², ainsi qu'à une augmentation de taille des putamens et caudés au fil de l'évolution de la maladie⁵⁵. Les études en diffusion et fonctionnel, ainsi qu'en spectroscopie, sont peu nombreuses.

Le travail rétrospectif présenté en deuxième axe a trouvé, pour sa part, une atrophie des putamens et des zones accumbens bilatéralement chez les SDTP, comparés aux individus à développement typique, de façon corrélée entre deux algorithmes différents. Ces découvertes complètent les études du NIMH. En effet, les SDTP inclus dans la cohorte du NIMH se voient quasi-systématiquement prescrire de la clozapine, ce qui n'est pas le cas des sujets SDTP du présent travail⁵⁵. Les autres raisons, évoquées en discussion de l'axe 2, peuvent notamment être liées aux données rétrospectives ainsi qu'aux durées variables de progression de la maladie au moment des IRM.

Dans le cas du centre de Brest, des spectroscopies IRM ont été réalisées avec un partenariat du Docteur Nathalie Coulon et du Professeur Douraïed Ben-Salem mais après une évolution plus longue de la maladie.

Dans ce contexte d'une maladie rare et de données discordantes, il apparaît nécessaire d'étudier les possibilités en matière de recherche, permettant une compréhension meilleure de la pathologie ainsi que des perspectives de validations de potentiels bio-marqueurs permettant un diagnostic précoce et une meilleure prise en soins des patients.

Quels outils ?

Un constat préalable s'impose. Les études pratiquées par la cohorte du NIMH ont comme intérêt majeur de ne pas avoir modifié depuis les années 1990 leur protocole d'acquisition IRM. Ce protocole, évoqué plus haut dans l'axe 2, est un protocole d'acquisition plutôt en T1/Densité Protonique, sur un « *Spoiled Recalled Gradient Echo* » (FOV 24*24cm, matrice 192*256, 124 coupes, TE =5ms, TR = 24ms .) Cette séquence simple, très reproductible, est similaire à celle utilisée à l'hôpital Robert Debré dans l'étude présentée précédemment dans ce travail (FOV 24*24cm, matrice 256*256, 170 coupes, TE = 5ms, TR = 25ms). Ces deux études ont été réalisées sur des appareils à 1,5 T de champ B_0 . Cette séquence est adaptée aux algorithmes de traitement d'image permettant la morphométrie cérébrale.

Néanmoins, il semble important pour les études à venir d'évaluer les opportunités d'utiliser des nouvelles techniques pour affiner ces découvertes.

IRM : L'émergence des IRM à haut champ

Il existe à l'heure actuelle des appareils IRM à 3 T qui sont assez répandus et qui « se démocratisent ». L'augmentation de la puissance du champ ouvre la voie à une amélioration du ratio signal sur bruit de l'acquisition, permettant une accélération des acquisitions, une augmentation de la résolution atteinte en imagerie anatomique et de diffusion, une meilleure visualisation des pics spectraux en imagerie spectroscopique, avec néanmoins des artefacts plus présents. De même, les appareils à 7 T commencent à faire leur apparition (Marseille, Poitiers, Saclay, Lille est aussi en négociation pour en obtenir une...), eux aussi offrant des espoirs majeurs pour la recherche. Enfin, les appareils expérimentaux à très haut champs pointent le bout de leur nez (Iseult avec 11,7 T).

Dans le contexte des imageurs à haut champ, les inhomogénéités du B_0 et du B_1 sont fréquentes. Ces inhomogénéités peuvent s'avérer problématiques car elles risquent d'entraîner des artefacts sur les images en pondération T1 ou T2. Dans ce contexte, l'utilisation d'une cartographie des temps de relaxation rendant possible une analyse quantitative fine des caractéristiques des tissus peut-être proposée, de type acquisition MP2RAGE^{172,249}. Cette séquence, modification de la MPRAGE via l'acquisition de différentes images à au moins deux moments sur la même excitation, permet de récupérer deux pondération de signal, de

reconstruire la courbe de décroissance des composantes du signal, et ainsi de calculer la valeur exacte des temps de relaxation. Ainsi il semble possible d'identifier les différences de caractéristiques des tissus, de la SG, de la SB, et leurs variations locales ou globales, comme réalisé en 2016 par Hagberg sur cerveau entier¹²⁴. La faisabilité d'une segmentation automatique sur les images obtenues en MP2RAGE est actuellement en cours d'étude⁵⁷.

Dans ce même contexte des imageries IRM à haut champs, la spectroscopie IRM gagne de nouvelles possibilités à 3 T voir 7 T. En effet, un plus haut champ permet un déplacement chimique plus important et ainsi de séparer des substances difficiles à identifier à plus bas champ, améliorant la résolution spectrale (les études spectroscopiques sur les SDTP ont toutes été réalisées sur des IRM 1,5T). L'étude des dérivés du glutamate est notamment possible à 7 T, permettant alors l'étude de neurotransmetteurs potentiellement impliqués dans la maladie schizophrénique¹⁰⁸ sachant les métabolites d'intérêt et leurs constantes de résonance¹¹⁶.

L'amélioration du ratio signal/bruit permet aussi de découper plus finement les voxels et d'envisager, en réduisant les dimensions de ceux-ci. Kirov en 2013 a montré la faisabilité de l'analyse des couches cellulaires dans l'hippocampe avec une acquisition à 7 T^{47,158}. L'IRM des microstructures cérébrales est une autre piste d'études d'intérêt⁸².

De même, une acquisition à haut champ permet une imagerie en diffusion plus rapide, plus précise. L'utilisation de la diffusion en pathologie mentale⁹² permet d'objectiver des effets de la thérapeutique, et d'évaluer l'intégrité de la myéline, ainsi que d'évaluer les faisceaux de fibres de SB. De même, l'utilisation d'autres modèles que le tenseur de diffusion pourrait permettre d'avancer dans les zones à fibres intercalantes (insula, cortex cingulaire, fibres en U), tout comme d'évaluer la densité synaptique chez les SDTP.

Enfin, les hauts champs permettent aussi la réalisation d'acquisition en IRMf plus précises, ouvrant potentiellement la voie à des imageries en BOLD à meilleure résolution, dont l'intérêt principal semble être dans le contexte des SDTP les acquisitions « *resting state* »⁴⁷.

Imagerie isotopique : Une porte ouverte

L'imagerie isotopique est sous représentée dans la littérature concernant les SDTP et l'imagerie cérébrale. Stricto-sensu, la revue de littérature ne retrouve qu'une étude de PET datant de 1998¹³⁶. L'irradiation associée à cette modalité d'imagerie peut en effet être un frein à l'utilisation en recherche de cette stratégie.

Néanmoins, les traceurs de l'activité dopaminergique, cholinergique, de l'inflammation cérébrale, et du métabolisme cérébral existent et pourraient s'avérer utile. En effet, les stratégies présynaptiques et post synaptiques de marquage des récepteurs à la dopamine, les stratégies de marquages de l'inflammation cérébrale notamment, pourraient faire avancer sur la question des données concernant les SDTP. Une autre idée potentielle serait de chercher une corrélation entre les marqueurs PET et les marqueurs MRI (type corrélation entre marqueurs d'inflammation et relaxométrie). Enfin, les marqueurs biologiques du stress chez les SDTP semble différer d'avec les SDP et pourraient se rapprocher de ceux de certains troubles du spectre de l'autisme⁶². Un recueil approfondi des comparaisons semble être une piste intéressante au regard des éléments en faveur d'une atrophie des putamens et des noyaux accumbens chez les SDTP et non chez les sujets autistes. Ceci d'autant plus que les populations autistes ou SDTP sont souvent à distance des éléments confondants potentiels (toxiques, thérapeutique...).

Quelle organisation clinique pratique pour une étude ?

Devant les potentiels outils permettant une étude approfondie de cette population, il apparaît nécessaire d'identifier les critères d'organisation d'une étude permettant de recueillir plus d'informations quand à cette population.

Dans l'idéal :

- Une recrutement, si possible multicentrique pour envisager un effectif suffisant de sujets pathologiques présentant une SDTP. En effet, au regard des données rétrospectives de l'hôpital Robert Debré, seule une petite trentaine de patients a reçu un diagnostic de SDTP entre 2009 et 2017. Ce recrutement multicentrique devrait passer par une formation des professionnels, pour les sensibiliser au diagnostic de schizophrénie à début très précoce et précoce (travail effectué progressivement par le Docteur Nathalie Coulon depuis 2016 au sein de la Fondation Fondamental).
- Une étude longitudinale, avec une population témoin pathologique, notamment des sujets porteurs d'un trouble du spectre autistique, afin de favoriser les comparaisons entre sujets autistes et sujets SDTP. L'idée de repérer les transitions vers la schizophrénie serait, elle aussi, intéressante. Le protocole clinique et para-clinique devra donc comporter des batteries de tests identiques.
- Les données comporteront des échelles cliniques pour corrélation (PANSS, KADS, Hamilton, MADRS, HAM-A, WISC), un recueil, si possible, des informations du temps gestationnel.
- Des dosages biologiques, avec accord du patient, des parents si le sujet est mineur et avec le respect de la quantité de liquide biologique à prélever selon les règles de bio-éthique, seraient à envisager, en notant si le patient bénéficie d'un traitement médicamenteux.
- Les données comporteront une IRM adaptée (protocole MRI type T2, T2 FLAIR, T1, T2*, MP2RAGE pour relaxométrie millimétrique, « *resting state* » en *EPI*, peut-être diffusion), reproduite à 6 mois, 12 mois, 24 mois, et / an jusqu'à +5 ans, sur un appareil 3T si possible.
- Enfin il serait utile de pratiquer un protocole *PET* type neuro-inflammation, idéalement avec une machine PET-MRI multimodale.

Une comparaison autistes/ enfants à développement typique/SDTP pourrait alors mettre en évidence des différences liées aux thérapeutiques... différences qui ne sont pas l'objet de beaucoup d'études chez les sujets SDA sans parler des SDTP. De même un protocole PET en vue d'apprécier la réponse aux thérapeutiques semblerait intéressant, avec pour objectif par exemple une recherche de corrélation entre blocage des récepteurs D2, ou autres, et les effets indésirables ou l'efficacité des molécules¹⁰³.

Enfin l'idée d'évaluer les enfants type DESP/*MDI* sur le même protocole pour comparaison semble intéressante et réalisable en clinique (comparaison SDTP, *MDI*, TSA et contrôles à développement typique.)

Conclusion

Dans ce travail de thèse d'exercice a été réalisé une revue historique du concept de SDTP, son lien proche avec les troubles autistiques (confusion initiale des concepts, séparation datant de 50 ans environ). Ensuite une revue des outils d'imagerie utiles en neurosciences a été effectuée, nommément les imageries isotopiques, l'IRM.

La revue de la littérature concernant les SDTP et l'imagerie cérébrale a mis en évidence les amincissements corticaux, le pattern d'évolution de celui-ci en « *back to front* », les éléments d'atteinte des lobes frontaux, cingulaires et temporaux principalement.

Une analyse rétrospective des imageries d'un exemple de population de SDTP a ensuite été réalisée, avec comparaison à une population de développement typique, avec les outils classiques de traitement d'images, retrouvant une atrophie des putamens et des accumbens bilatéralement, présentes de façon stable entre les méthodes utilisées. Il s'agit d'une première française, à la connaissance de l'auteur du présent travail.

Enfin, nous avons pu évaluer les perspectives d'avenir concernant la recherche en schizophrénie, spécifiquement sur cette population, dont la limite avec les TSA⁶² est floue en terme de réaction au stress biologique. Il semble important de rappeler la superposition entre les formes d'autisme « ex TED-NS » et les SDTP, avec possiblement des erreurs diagnostiques sous estimant la prévalence de la SDTP. Il semble important de prendre en suivi ces enfants particuliers pour leur permettre de composer au mieux avec leurs particularités développementales et de ne pas hypothéquer leur fonctionnement futur. Enfin, il apparaît important de procéder à des recherches dignes du 21ème siècle sur les entités nosographiques psychiatriques, qui restent issues d'un *substratum* neurologique et qui doivent être explorées en tant que telles.

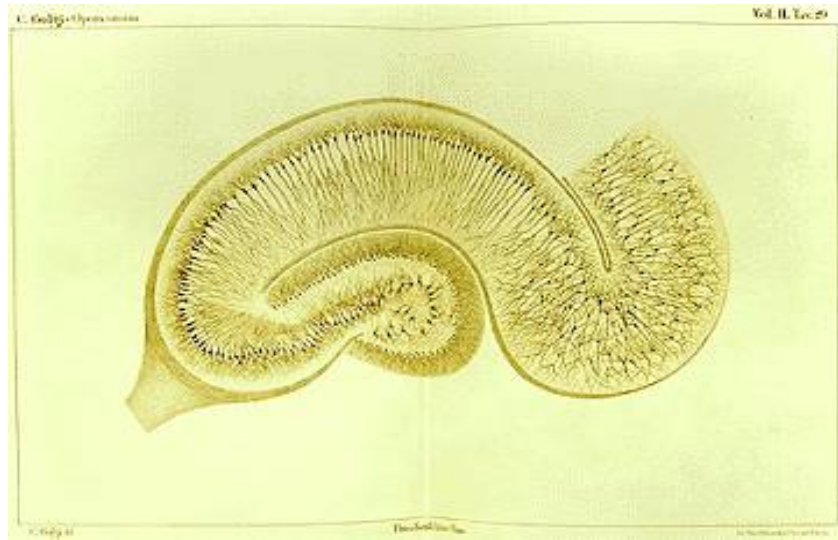


Illustration 27: Croquis de coupe argentique d'hippocampe, Camillo Golgi, début 20ème siècle



Illustration 28: Hippocampe in vivo, Pondération T2, début 21ème siècle

Un siècle sépare le croquis de la coupe d'hippocampe de Golgi et l'imagerie in vivo de la même structure.

Remerciements au lecteur

Mesdames, Messieurs, je vous remercie du temps passé à lire cet écrit, conclusion d'un travail de presque deux années et demi. L'internat étant plein de surprises, à l'image de la vie, je ne m'attendais pas en débutant mes études de médecine en septembre 2006 à écrire douze années et demi plus tard une thèse d'exercice portant sur les neurosciences en psychiatrie. Les rencontres et les soutiens, présents ou absents, m'ont permis de raffiner mes connaissances et ainsi, après moult errements et choix d'orientations, plusieurs échecs, est venue la conclusion de ce parcours d'études, conclusion que j'espère digne d'une thèse d'exercice de psychiatrie.

J'espère que la lecture de cette thèse aura permis, pour certains de susciter de l'intérêt pour cette maladie rare qu'est la schizophrénie très précoce, et pour d'autres de l'intérêt pour l'imagerie médicale, qui gagne à être utilisée de façon intensive pour la recherche en neurosciences. Cette thèse a pour ambition d'être une première pierre posée pour la construction d'une collaboration entre les services de radiodiagnostic, de médecine nucléaire, et de psychiatrie, dans le contexte souhaité de ma part d'une construction d'un laboratoire d'imagerie cérébrale en psychiatrie au sein du CHRU de Brest, ainsi que, si vous le voulez bien, une collaboration entre Paris et Brest à ce sujet.

Pour reprendre deux citations d'Elon Musk, pionnier de la « rocket science » américain :

« Optimism, pessimism, fuck that; we're going to make it happen ! »

« Patience is a virtue, and I'm learning patience. It's a tough lesson. »

En vous remerciant encore du temps passé à lire ce travail et en espérant qu'il vous a été plaisant à évaluer.

Bibliographie

- 1 :Addington, A. M. *et al.* Neuregulin 1 (8p12) and childhood-onset schizophrenia: susceptibility haplotypes for diagnosis and brain developmental trajectories. *Molecular Psychiatry* 12, 195–205 (2007).
- 2 :Addington, A. M. *et al.* GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Molecular Psychiatry* 10, 581–588 (2005).
- 3 :Akshoomoff, N. *et al.* Outcome Classification of Preschool Children With Autism Spectrum Disorders Using MRI Brain Measures. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 43, 349–357 (2004).
- 4 :Alaghband-Rad, J. Childhood-onset schizophrenia: biological markers in relation to clinical characteristics. *American Journal of Psychiatry* 154, 64–68 (1997).
- 5 :Albert, N. *et al.* The effect of duration of untreated psychosis and treatment delay on the outcomes of prolonged early intervention in psychotic disorders. *npj Schizophrenia* 3, (2017).
- 6 :Alexander-Bloch, A. F. *et al.* Disrupted Modularity and Local Connectivity of Brain Functional Networks in Childhood-Onset Schizophrenia. *Frontiers in Systems Neuroscience* 4, (2010).
- 7 :Alexander-Bloch, Aaron, *et al.* "The discovery of population differences in network community structure: new methods and applications to brain functional networks in schizophrenia." *Neuroimage* 59.4 (2012): 3889-3900.
- 8 :Alexander-Bloch, A. F. *et al.* Abnormal Cortical Growth in Schizophrenia Targets Normative Modules of Synchronized Development. *Biological Psychiatry* 76, 438–446 (2014).
- 9 :Alexander-Bloch, A. F. *et al.* The Anatomical Distance of Functional Connections Predicts Brain Network Topology in Health and Schizophrenia. *Cerebral Cortex* 23, 127–138 (2013).
- 10 :Amado, Isabelle, *et al.* "Remédiation cognitive dans la schizophrénie: des principes à sa mise en œuvre." *Le Journal des psychologues* 2 (2014): 16-22.
- 11 :Armenteros, J. L. & Davies, M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry* 15, 141–148 (2006).
- 12 :Asarnow, Joan R., Sharon L. Ben-Meir, and Michael J. Goldstein. "Family factors in childhood depressive and schizophrenia spectrum disorders: A preliminary report." *Understanding major mental disorder: The contribution of family interaction research* (1987): 156-175.
- 13 :Asarnow, Joan Rosenbaum, Martha C. Tompson, and Michael J. Goldstein. "Childhood-onset schizophrenia: a followup study." *Schizophrenia Bulletin* 20.4 (1994): 599-617.
- 14 :Ashburner, J. Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging* 27, 1163–1174 (2009).

- 15 :Ashburner, J. & Friston, K. J. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping* 7, 254–266 (1999).
- 16 :Ashburner, J. & Friston, K. J. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 11, 805–821 (2000).
- 17 :Ashburner, J. & Friston, K. J. Unified segmentation. *NeuroImage* 26, 839–851 (2005).
- 18 :Bailly, D. Adolescence et schizophrénie. *L'Encéphale* 35, S10–S19 (2009).
- 19 :Bailly, Daniel. *L'enfant schizophrène-L'enfance du schizophrène*. Elsevier Masson, 2012.
- 20 :Bakalar, J. L. *et al.* General absence of abnormal cortical asymmetry in childhood-onset schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophrenia Research* 115, 12–16 (2009).
- 21 :Ballmaier, M. *et al.* Thought disorder and nucleus accumbens in childhood: a structural MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 130, 43–55 (2003).
- 22 :Baribeau, D. A. & Anagnostou, E. A Comparison of Neuroimaging Findings in Childhood Onset Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: A Review of the Literature. *Frontiers in Psychiatry* 4, (2013).
- 23 :Barron, H., Hafizi, S., Andreazza, A. & Mizrahi, R. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *International Journal of Molecular Sciences* 18, 651 (2017).
- 24 :Bartlett, J. Childhood-onset schizophrenia: what do we really know? *Health Psychology and Behavioral Medicine* 2, 735–747 (2014).
- 25 :Bazin, N., Passerieux, C. & Hardy-Bayle, M.-C. ToMRemed : une technique de remédiation cognitive centrée sur la théorie de l'esprit pour les patients schizophrènes. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive* 20, 16–21 (2010).
- 26 :Bechter, Karl. "Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 42 (2013): 71-91.
- 27 :Bedwell, J. S., Smith, A. K. & Kumra, S. Why Does Postpsychotic IQ Decline in Childhood-Onset Schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 156.12 (1999): 1996-1997.
- 28 :Behrens, M. Margarita, *et al.* "Ketamine-induced loss of phenotype of fast-spiking interneurons is mediated by NADPH-oxidase." *Science* 318.5856 (2007): 1645-1647.
- 29 :Belforte, J. E. *et al.* Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nature Neuroscience* 13, 76–83 (2010).
- 30 :Berman, R. A. *et al.* Disrupted sensorimotor and social–cognitive networks underlie symptoms in childhood-onset schizophrenia. *Brain* 139, 276–291 (2016).
- 31 :Bersani, F. S., Minichino, A. & Fitzgerald, P. B. Cingulate Cortex in Schizophrenia: its relation with negative symptoms and psychotic onset. A review study. *Acta Neuropsychiatrica* no-no (2011).

- 32 :Bertolino, A. *et al.* Common Pattern of Cortical Pathology in Childhood-Onset and Adult-Onset Schizophrenia as Identified by Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *American Journal of Psychiatry* 155, 1376–1383 (1998).
- 33 :Bigot, A. *et al.* Psychiatric adult-onset of urea cycle disorders: A case-series. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 12, 103–109 (2017).
- 34 :Bleuler, Eugen. *Dementia praecox: oder Gruppe der Schizophrenien*. F. Deuticke, 1911.
- 35 :Bleuler, Manfred, and Ambros Uchtenhagen. *Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken-und Familiengeschichten*. G. Thieme, 1972.
- 36 :Bonnet-Brilhaut, F., Thibaut, F. & Petit, M. Données biologiques de la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie* 1, 1–11 (2004).
- 37 :Bonnet-Brilhaut, F. & Thibaud, F. Hypothèses biologiques de la schizophrénie. *Act. Méd. Int. - Psychiatrie (18)* 8.12 247-251 (2001).
- 38 :Bonnot, O., and D. Cohen. "Troubles psychiatriques et cognitifs associées aux maladies neurométaboliques." *Revue neurologique* 167.12 (2011): 881-885.
- 39:Bonnot, O. *et al.* Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9, 65 (2014).
- 40 :Bora, E., Yalincetin, B., Akdede, B. B. & Alptekin, K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophrenia Research* 193, 3–10 (2018).
- 41 :Borofsky, L. A. *et al.* Semantic processing and thought disorder in childhood-onset schizophrenia: Insights from fMRI. *Journal of Neurolinguistics* 23, 204–222 (2010).
- 42 : Bottéro, A. Classifier sans stigmatiser : le cas de la schizophrénie. *L'information psychiatrique* 87.3 (2011): 199-209. 87, 12 (2011).
- 43 :Brémaud, N. Autisme vs psychose : une question toujours d'actualité ? *L'Évolution Psychiatrique* 82, 664–686 (2017).
- 44 : Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R. & Poline, J.-B. Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *Neuroimage* 16.2 (2002): S497.
- 45 :Brooks, W. M. *et al.* Frontal lobe of children with schizophrenia spectrum disorders: A proton magnetic resonance spectroscopic study. *Biological Psychiatry* 43, 263–269 (1998).
- 46 :Bruyant, P. P. Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. *Journal of Nuclear Medicine* 43.10 (2002): 1343-1358.
- 47 :Budinger, T. F. & Bird, M. D. MRI and MRS of the human brain at magnetic fields of 14 T to 20 T: Technical feasibility, safety, and neuroscience horizons. *NeuroImage* 168, 509–531 (2018).

- 48 :Burgund, E. D. *et al.* The Feasibility of a Common Stereotactic Space for Children and Adults in fMRI Studies of Development. *NeuroImage* 17, 184–200 (2002).
- 49 :Caplan, Rochelle, Donald Guthrie, and Judith G. Foy. "Communication deficits and formal thought disorder in schizophrenic children." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 31.1 (1992): 151-159.
- 50 :Caplan, Rochelle, and Donald Guthrie. "Blink rate in childhood schizophrenia spectrum disorder." *Biological Psychiatry* 35.4 (1994): 228-234.
- 51 :Caplan, R. Childhood Schizophrenia: Diagnostic and Treatment Challenges. *CEPiP* 2011;1:55-64 (2011)
- 52 :Caravaggio, F. *et al.* The effect of striatal dopamine depletion on striatal and cortical glutamate: A mini-review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 65, 49–53 (2016).
- 53 :Carlsson, Arvid, and Margit Lindqvist. "Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain." *Acta pharmacologica et toxicologica* 20.2 (1963): 140-144.
- 54 :Catts, V. S., Wong, J., Fillman, S. G., Fung, S. J. & Shannon Weickert, C. Increased expression of astrocyte markers in schizophrenia: Association with neuroinflammation. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 48, 722–734 (2014).
- 55 :Chakravarty, M. M. *et al.* Striatal shape abnormalities as novel neurodevelopmental endophenotypes in schizophrenia: A longitudinal study: Striatal Shape as an Endophenotype in Schizophrenia. *Human Brain Mapping* 36, 1458–1469 (2015).
- 56 :Chess, Stella, and Mahin Hassibi. *Principles and practice of child psychiatry*. Springer Science & Business Media, 2013.
- 57 :Choi, U.-S., Kawaguchi, H., Matsuoka, Y., Kober, T. & Kida, I. Brain tissue segmentation based on MP2RAGE multi-contrast images in 7 T MRI. *bioRxiv* (2018). doi:10.1101/455576
- 58 :Clark, G. M. *et al.* Asymmetry loss is local rather than global in adolescent onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 120, 84–86 (2010).
- 59 :Clark, G. M. *et al.* Paracingulate sulcus asymmetry; Sex difference, correlation with semantic fluency and change over time in adolescent onset psychosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 184, 10–15 (2010).
- 60 :Clemmensen, L., Vernal, D. L. & Steinhausen, H.-C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 12, (2012).
- 61 :Coignoux, Y., Estingoy, P. & Bastard, A. De l'hyperactivité à la schizophrénie ? Discussion clinique, neurobiologique et thérapeutique, à propos d'un cas. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 167, 57–65 (2009).

- 62 :Coulon, N. Liens entre troubles du spectre autistique et schizophrénies précoces? (2016): 46-51.
- 63 :Crossley, N. A. *et al.* Superior temporal lobe dysfunction and frontotemporal dysconnectivity in subjects at risk of psychosis and in first-episode psychosis. *Human Brain Mapping* 29, (2009)
- 64 :Da Fonseca, D. L'enfance du schizophrène. *L'Encéphale* 35, S2–S5 (2009).
- 65 :Da Fonseca, D. La schizophrénie de l'enfance. *L'Encéphale* 35, S6–S9 (2009).
- 66 :Dahoun, T. *et al.* The effect of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on striatal dopamine synthesis capacity: an [18F]-DOPA PET study. *Human Molecular Genetics* 27, 3498–3506 (2018).
- 67 :Dale, Anders M., Bruce Fischl, and Martin I. Sereno. "Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction." *Neuroimage* 9.2 (1999): 179-194.
- 68 : de Arruda, G. F., Fontoura Costa, L. da, Schubert, D. & Rodrigues, F. A. Structure and dynamics of functional networks in child-onset schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* 125, 1589–1595 (2014).
- 69 :De Sanctis S. "Sopra alcune varietà della demenza precoce." *Rivista Sperimentale de Freniatria e di Medicina Legale* 32 (1906): 141-165.
- 70 :Decety, Jean, and Philip L. Jackson. "The functional architecture of human empathy." *Behavioral and cognitive neuroscience reviews* 3.2 (2004): 71-100.
- 71 :Del Rey-Mejías, Á. *et al.* Functional deterioration from the premorbid period to 2 years after the first episode of psychosis in early-onset psychosis. *European Child & Adolescent Psychiatry* 24, 1447–1459 (2015).
- 72 :Demily, C. Dépistage des maladies héréditaires du métabolisme en psychiatrie d'adultes. *PSN* 11.3 (2013): 53-65. (2013).
- 73 :Dening, T. R. & Berrios, G. E. Wilson's disease: A longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biological Psychiatry* 28, 255–265 (1990).
- 74 :Desikan, R. S. *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 31, 968–980 (2006).
- 75 :Dierker, D. L. *et al.* Analysis of Cortical Shape in Children with Simplex Autism. *Cerebral Cortex* 25, 1042–1051 (2015).
- 76 :Dossetor, D. R. 'All That Glitters Is Not Gold': Misdiagnosis of Psychosis in Pervasive Developmental Disorders — A Case Series. *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 12, 537–548 (2007).
- 77 :Doyen, C. *et al.* Thérapie par remédiation cognitive chez les enfants : données de la littérature et application clinique dans un service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. *Archives de Pédiatrie* 22, 418–426 (2015).

- 78 :Driver, D. I., Gogtay, N. & Rapoport, J. L. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 22, 539–555 (2013).
- 79 :Dubois, P. Historique de l'imagerie en médecine nucléaire. *IRBM* 30, 40–46 (2009).
- 80 :Dumas, N., and O. Bonnot. "Schizophrénies à début précoce." *EMC-Psychiatrie/Pédopsychiatrie* 10.3 (2013): 1-5.
- 81 :Ecker, C., Bookheimer, S. Y. & Murphy, D. G. M. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *The Lancet Neurology* 14, 1121–1134 (2015).
- 82 :Edwards, L. J., Kirilina, E., Mohammadi, S. & Weiskopf, N. Microstructural imaging of human neocortex in vivo. *NeuroImage* 182, 184–206 (2018).
- 83 :Egerton, A., Modinos, G., Ferrera, D. & McGuire, P. Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Translational Psychiatry* 7, e1147 (2017).
- 84 :Eggers, C., Bunk, D. & Krause, D. Schizophrenia with Onset Before the Age of Eleven: Clinical Characteristics of Onset and Course. 10
- 85 :Ellison-Wright, I. & Bullmore, E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 108, 3–10 (2009).
- 86 :Ellison-Wright, I. & Bullmore, E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research* 117, 1–12 (2010).
- 87 :Emsley, R. *et al.* Dorsal striatal volumes in never-treated patients with first-episode schizophrenia before and during acute treatment. *Schizophrenia Research* 169, 89–94 (2015).
- 88 :Escher, S., Romme, M., Buiks, A., Delespaul, P. & Van Os, J. Independent course of childhood auditory hallucinations: A sequential 3-year follow-up study. *British Journal of Psychiatry* 181, s10–s18 (2002).
- 89 :Etkin, A., Egner, T. & Kalisch, R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 15, 85–93 (2011).
- 90 :Fallon, J. H., Opole, I. O. & Potkin, S. G. The neuroanatomy of schizophrenia: circuitry and neurotransmitter systems. *Clinical Neuroscience Research* 3, 77–107 (2003).
- 91 :Faron-Górecka, A., Górecki, A., Kuśmider, M., Wasylewski, Z. & Dziejzicka-Wasylewska, M. The role of D1–D2 receptor hetero-dimerization in the mechanism of action of clozapine. *European Neuropsychopharmacology* 18, 682–691 (2008).
- 92 :Favre, Pauline. Dysfonctionnement fronto-limbique dans le trouble bipolaire et apports des interventions thérapeutiques psychosociales: approche par l'IRM multimodale. Diss. Université de Grenoble, 2014.
- 93 :Feigenson, K. A., Kusnecov, A. W. & Silverstein, S. M. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 38, 72–93 (2014).

- 94 :Feinberg, I. Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research* 17, 319–334 (1982).
- 95 :Ferré, J.-C. *et al.* Perfusion par arterial spin labeling (ASL) : technique et mise en œuvre clinique. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 94, 1208–1221 (2013).
- 96 :Fischl, B. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex* 14, 11–22 (2004).
- 97 :Fischl, B. *et al.* Whole Brain Segmentation. *Neuron* 33, 341–355 (2002).
- 98 :Fischl, B. *et al.* Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage* 23, S69–S84 (2004).
- 99 :Fischl, Bruce, Martin I. Sereno, and Anders M. Dale. "Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system." *Neuroimage* 9.2 (1999): 195-207.
- 100:Fournieret, P., Georgieff, N. & Franck, N. La schizophrénie infantile : données actuelles et principes de prise en charge thérapeutique. *Archives de Pédiatrie* 20, 789–799 (2013).
- 101 :Fraguas, D., Díaz-Caneja, C. M., Pina-Camacho, L., Janssen, J. & Arango, C. Progressive brain changes in children and adolescents with early-onset psychosis: A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophrenia Research* 173, 132–139 (2016).
- 102 :Frayssinet, M. Autisme et schizophrénie. Diss. Université Rennes 2, 2012. (2012).
- 103 :Garcia, G. J. *et al.* Structural and functional neuroimaging findings associated with the use of clozapine in schizophrenia: a systematic review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 37, 71–79 (2015).
- 104 :Garey, L. J. *et al.* Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 65, 446–453 (1998).
- 105 :Gaudio, B. A. & Herbert, J. D. Acute treatment of inpatients with psychotic symptoms using Acceptance and Commitment Therapy: Pilot results. *Behaviour Research and Therapy* 44, 415–437 (2006).
- 106 :Giedd, J. N. *et al.* Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. *Biological Psychiatry* 46, 892–898 (1999).
- 107 :Glantz, L. A. & Lewis, D. A. Decreased Dendritic Spine Density on Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 57, 65 (2000).
- 108 :Godlewska, B. R., Clare, S., Cowen, P. J. & Emir, U. E. Ultra-High-Field Magnetic Resonance Spectroscopy in Psychiatry. *Frontiers in Psychiatry* 8, (2017).
- 109 :Gogtay, N. *et al.* Three-dimensional brain growth abnormalities in childhood-onset schizophrenia visualized by using tensor-based morphometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 15979–15984 (2008).

- 110 :Gogtay, N. *et al.* Delayed White Matter Growth Trajectory in Young Nonpsychotic Siblings of Patients With Childhood-Onset Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 69, 875 (2012).
- 111 :Gogtay, N. *et al.* Comparison of Progressive Cortical Gray Matter Loss in Childhood-Onset Schizophrenia With That in Childhood-Onset Atypical Psychoses. *Archives of General Psychiatry* 61, 17 (2004).
- 112 :Gogtay, N. *et al.* Psychotic symptoms and gray matter deficits in clinical pediatric populations. *Schizophrenia Research* 140, 149–154 (2012).
- 113 :Golgi, Camillo. *Recherches sur l'histologie des centres nerveux*. 1883.
- 114 :González-Villà, S. *et al.* A review on brain structures segmentation in magnetic resonance imaging. *Artificial Intelligence in Medicine* 73, 45–69 (2016).
- 115 :Gordon, Charles T., *et al.* "Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress." *Schizophrenia Bulletin* 20.4 (1994): 697-712.
- 116 :Govindaraju, V., Young, K. & Maudsley, A. A. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR in Biomedicine* 13, 129–153 (2000).
- 117 :Grace, A. A. "Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia." *Journal of Neural Transmission/General Section JNT* 91.2-3 (1993): 111-134.
- 118 :Green, Wayne H., *et al.* "Schizophrenia with childhood onset: a phenomenological study of 38 cases." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 31.5 (1992): 968-976.
- 119 :Greenstein, D. K., Wolfe, S., Gochman, P., Rapoport, J. L. & Gogtay, N. Remission Status and Cortical Thickness in Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 47, 1133–1140 (2008).
- 120 :Greenstein, D. *et al.* Cerebellar development in childhood onset schizophrenia and non-psychotic siblings. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 193, 131–137 (2011).
- 121 :Greenstein, D. *et al.* Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47, 1003–1012 (2006).
- 122 :Greenstein, D., Malley, J. D., Weisinger, B., Clasen, L. & Gogtay, N. Using Multivariate Machine Learning Methods and Structural MRI to Classify Childhood Onset Schizophrenia and Healthy Controls. *Frontiers in Psychiatry* 3, (2012).
- 123 :Ha, S., Sohn, I.-J., Kim, N., Sim, H. J. & Cheon, K.-A. Characteristics of Brains in Autism Spectrum Disorder: Structure, Function and Connectivity across the Lifespan. *Experimental Neurobiology* 24, 273 (2015).
- 124 :Hagberg, G. *et al.* Whole brain MP2RAGE-based mapping of the longitudinal relaxation time at 9.4T. *NeuroImage* 144, 203–216 (2017).
- 125 :Haslam, John. "Illustrations of Madness, London: G." (1810).

- 126 :Hardan, Antonio Y., *et al.* "A preliminary longitudinal magnetic resonance imaging study of brain volume and cortical thickness in autism." *Biological psychiatry* 66.4 (2009): 320-326.
- 127 :Haustgen, T. & Sinzelle, J. Emil Kraepelin (1856–1926) – III. Les grandes entités cliniques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 168, 792–795 (2010).
- 128 :Homburger, August. *Die Psychopathologie des Kindesalters*. J. Springer, 1926.
- 129 :Hommer, R. E. & Swedo, S. E. Schizophrenia and Autism--Related Disorders. *Schizophrenia Bulletin* 41, 313–314 (2015).
- 130 :Hulshoff Pol, H. E. *et al.* Volume Changes in Gray Matter in Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 159, 244–250 (2002).
- 131 :Huttenlocher, Peter R. "Synaptic density in human frontal cortex--developmental changes and effects of aging." *Brain Res* 163.2 (1979): 195-205.
- 132 :Idy-Peretti, I. Évolution de l'imagerie par résonance magnétique. *IRBM* 30, 53–59 (2009).
- 133 :Ingimarsson, O., MacCabe, J. H., Haraldsson, M., Jónsdóttir, H. & Sigurdsson, E. Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. *BMC Psychiatry* 16, (2016).
- 134 :Itard, Jean. "Mémoire sur les premiers développements de Victor de l'Aveyron." *Gineste (2004)* (1801): 361-486.
- 135 :Jaaskelainen, E. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 39, 1296–1306 (2013).
- 136 :Jacobsen, Leslie K., *et al.* "Cerebral glucose metabolism in childhood onset schizophrenia." *Psychiatry Research: Neuroimaging* 75.3 (1997): 131-144.
- 137 :Jacobsen, L. K. *et al.* Quantitative Morphology of the Cerebellum and Fourth Ventricle in Childhood-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 154, 1663–1669 (1997).
- 138 :Jacobsen, L. K. *et al.* Progressive Reduction of Temporal Lobe Structures in Childhood-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 155, 678–685 (1998).
- 139 :Jacobsen, L. K. *et al.* Quantitative magnetic resonance imaging of the corpus callosum in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 68, 77–86 (1997).
- 140 :Jacobsen, L. K. *et al.* Smooth pursuit eye movements in childhood-onset schizophrenia: Comparison with attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Biological Psychiatry* 40, 1144–1154 (1996).
- 141 :Jacomb, I. *et al.* C-Reactive Protein: Higher During Acute Psychotic Episodes and Related to Cortical Thickness in Schizophrenia and Healthy Controls. *Frontiers in Immunology* 9, (2018).

- 142 :Jardri, R. Quelle est la place de la stimulation magnétique transcrânienne dans la prise en charge des hallucinations de l'enfant souffrant de schizophrénie à début très précoce? *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 57, 38–43 (2009).
- 143 :Jenkinson, Mark, *et al.* "Fsl." *Neuroimage* 62.2 (2012): 782-790.
- 144 :Johnson, Matthew B., and Beth Stevens. "Pruning hypothesis comes of age." *Nature* 554.7693 (2018): 438.
- 145 :Johnson, S. L. M. *et al.* Absence of anatomic corpus callosal abnormalities in childhood-onset schizophrenia patients and healthy siblings. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 211, 11–16 (2013).
- 146 :Johnson, S. L. M. *et al.* Hippocampal Shape Abnormalities of Patients With Childhood-Onset Schizophrenia and Their Unaffected Siblings. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 52, 527-536.e2 (2013).
- 147 :Juuhl-Langseth, M. *et al.* Comprehensive segmentation of subcortical brain volumes in early onset schizophrenia reveals limited structural abnormalities. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 203, 14–23 (2012).
- 148 :Kaiser, S. *et al.* Recommandations thérapeutiques de la SSPP pour le traitement de la schizophrénie. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum* (2018). doi:10.4414/fms.2018.03303
- 149 :Kanner, Leo. "Autistic disturbances of affective contact." *Nervous child* 2.3 (1943): 217-250.
- 150 :Kanner, Leo, Alejandro Rodriguez, and Barbara Ashenden. "How far can autistic children go in matters of social adaptation?." *Journal of autism and childhood schizophrenia* 2.1 (1972): 9-33.
- 151 :Kapur, S. & Seeman, P. Does Fast Dissociation From the Dopamine D₂ Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics?: A New Hypothesis. *American Journal of Psychiatry* 158, 360–369 (2001).
- 152 :Karlsgodt, K. H. Diffusion Imaging of White Matter in Schizophrenia: Progress and Future Directions. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 1, 209–217 (2016).
- 153 :Kastler, B., Anstett, P., Kastler, B. & Vetter, D. *Comprendre l'IRM*. (Elsevier Masson, 2011).
- 154 :Keller, A. *et al.* Progressive Loss of Cerebellar Volume in Childhood-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160, 128–133 (2003).
- 155 :Keller, A. *et al.* Corpus callosum development in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 62, 105–114 (2003).
- 156 :King, B. H. & Lord, C. Is schizophrenia on the autism spectrum? *Brain Research* 1380, 34–41 (2011).
- 157 :Kinon, B. J. The Group of Treatment Resistant Schizophrenias. Heterogeneity in Treatment Resistant Schizophrenia (TRS). *Frontiers in Psychiatry* 9, (2019).

- 158 :Kirov, I. I. *et al.* In vivo 7Tesla imaging of the dentate granule cell layer in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 147, 362–367 (2013).
- 159 :Kolvin, I. Infantile autism or infantile psychoses. *BMJ* 3, 753–755 (1972).
- 160 :Kraepelin, E. "1921." *Manic-depressive Insanity and Paranoia*. E. & S. Livingstone, Edinburgh.[trans] (1899).
- 161 :Kristiansen, Lars V., *et al.* "NMDA receptors and schizophrenia." *Current opinion in pharmacology* 7.1 (2007): 48-55.
- 162 :Kumra, S. *et al.* Childhood-Onset Psychotic Disorders: Magnetic Resonance Imaging of Volumetric Differences in Brain Structure. *American Journal of Psychiatry* 157, 1467–1474 (2000).
- 163 :Kurachi, M., Takahashi, T., Sumiyoshi, T., Uehara, T. & Suzuki, M. Early Intervention and a Direction of Novel Therapeutics for the Improvement of Functional Outcomes in Schizophrenia: A Selective Review. *Frontiers in Psychiatry* 9, (2018).
- 164 :Le Bihan, D. *et al.* Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 13, 534–546 (2001).
- 165 :Li, C.-T., Yang, K.-C. & Lin, W.-C. Glutamatergic Dysfunction and Glutamatergic Compounds for Major Psychiatric Disorders: Evidence From Clinical Neuroimaging Studies. *Frontiers in Psychiatry* 9, (2019).
- 166 :Li, D., Karnath, H.-O. & Xu, X. Candidate Biomarkers in Children with Autism Spectrum Disorder: A Review of MRI Studies. *Neuroscience Bulletin* 33, 219–237 (2017).
111.
- 167 :Linné, C. von. "Systema naturae." *I*, (1758).
- 168 :Loeb, F. F. *et al.* Reduced Functional Brain Activation and Connectivity During a Working Memory Task in Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 57, 166–174 (2018).
112.
- 169 :Lutz, Jakob. "Über die Schizophrenie im Kindesalter." *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* 39 (1937): 335-372.
- 170 :Malher, M. S. "On Child Psychosis and Schizophrenia; Autistic and Symbiotic Infantile Psychosis." *Psychoanalytic Studies of the Child* 7 (1952): 186-305.
- 171 :Marquardt, R. K. *et al.* Abnormal development of the anterior cingulate in childhood-onset schizophrenia: a preliminary quantitative MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 138, 221–233 (2005).
- 172 :Marques, J. P. *et al.* MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *NeuroImage* 49, 1271–1281 (2010).

- 173 :Matsumoto, H. *et al.* Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49, 824–831 (2001).
- 174 :Mattai, A. *et al.* Effects of clozapine and olanzapine on cortical thickness in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 116, 44–48 (2010).
- 175 :Mattai, A. *et al.* Hippocampal Volume Development in Healthy Siblings of Childhood-Onset Schizophrenia Patients. *American Journal of Psychiatry* 168, 427–435 (2011).
- 176 :Maudsley, Henry. *The Physiology and Pathology of the Mind: 1867.* 1867.
- 177 :Mayilyan, K. R., Weinberger, D. R. & Sim, R. B. The complement system in schizophrenia. *Drug News & Perspectives* 21, 200 (2008).
- 178 :Mccullumsmith, R. *et al.* Expression of transcripts for myelination-related genes in the anterior cingulate cortex in schizophrenia☆. *Schizophrenia Research* 90, 15–27 (2007).
- 179 :McCready, Ralph, Gopinath Gnanasegaran, and Jamshed B. Bomanji. *A History of Radionuclide Studies in the UK.* Springer 2016, 2016.
- 180 :Mcdonald, Colm, *et al.* "Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: computational morphometry study." *The British Journal of Psychiatry* 186.5 (2005): 369-377.
- 181 :MacDonald III, Angus W., *et al.* "Imaging genetic liability to schizophrenia: systematic review of fMRI studies of patients' nonpsychotic relatives." *Schizophrenia Bulletin* 35.6 (2008): 1142-1162.
- 182 :McIntosh, Andrew M., *et al.* "Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives." *Biological Psychiatry* 56.8 (2004): 544-552.
- 183 :McGlashan, T. Schizophrenia in Translation: Is Active Psychosis Neurotoxic? *Schizophrenia Bulletin* 32, 609–613 (2005).
- 184 :McGlashan, T. H. Rationale and Parameters for Medication-Free Research in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 32, 300–302 (2006).
- 185 :McGrath, J., Saha, S., Chant, D. & Welham, J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews* 30, 67–76 (2008).
- 186 :McGuire, P., Howes, O., Stone, J. & Fusarpoli, P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences* 29, 91–98 (2008).
- 187 :McKenna, K. & Rapoport, J. L. Looking for Childhood-Onset Schizophrenia: The First 71 Cases Screened. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 33, 636–644 (1994).
- 188 :Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 6, 6 (2009).

- 189 :Monji, A., Kato, T. & Kanba, S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia: Cytokines and schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63, 257–265 (2009).
- 190 :Moran, M. E. *et al.* Comparing Fractional Anisotropy in Patients With Childhood-Onset Schizophrenia, Their Healthy Siblings, and Normal Volunteers Through DTI. *Schizophrenia Bulletin* 41, 66–73 (2015).
- 191 :Moran, M. E. *et al.* At the boundary of the self: The insular cortex in patients with childhood-onset schizophrenia, their healthy siblings, and normal volunteers. *International Journal of Developmental Neuroscience* 32, 58–63 (2014).
- 192 :Morel, Bénédict-Augustin. *Traité des maladies mentales*. Victor Masson, 1860.
- 193 :Muzik, Otto, *et al.* "Statistical parametric mapping: assessment of application in children." *Neuroimage* 12.5 (2000): 538-549.
- 194 :Nicolson, R. Lessons from childhood-onset schizophrenia. *Brain Research Reviews* 31, 147–156 (2000).
- 195 :Nicolson, R. *et al.* Clinical and Neurobiological Correlates of Cytogenetic Abnormalities in Childhood-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 156, 1575–1579 (1999).
- 196 :Nicolson, R. & Rapoport, J. L. Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biological Psychiatry* 46, 1418–1428 (1999).
- 197 :Nielsen, Finn Årup, Daniela Balslev, and Lars Kai Hansen. "Mining the posterior cingulate: segregation between memory and pain components." *Neuroimage* 27.3 (2005): 520-532.
- 198 :Nopoulos, P. C., Giedd, J. N., Andreasen, N. C. & Rapoport, J. L. Frequency and Severity of Enlarged Cavum Septi Pellucidi in Childhood-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 155, 1074–1079 (1998).
- 199 :Nordahl, C. W. Increased Rate of Amygdala Growth in Children Aged 2 to 4 Years With Autism Spectrum Disorders: A Longitudinal Study. *Archives of General Psychiatry* 69, 53 (2012).
- 200 :Nugent III, T. *et al.* Dynamic mapping of hippocampal development in childhood onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 90, 62–70 (2007).
- 201 :Ordóñez, A. E. *et al.* Lack of Gender-Related Differences in Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 55, 792–799 (2016).
- 202 :Ordóñez, A. E., Luscher, Z. I. & Gogtay, N. Neuroimaging findings from childhood onset schizophrenia patients and their non-psychotic siblings. *Schizophrenia Research* 173, 124–131 (2016).
- 203 :Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K. & Lieberman, J. A. Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* 162, 1785–1804 (2005).

- 204 :Phan, K. Luan, *et al.* "Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI." *Neuroimage* 16.2 (2002): 331-348.
- 205 :Pina-Camacho, L. *et al.* Age at First Episode Modulates Diagnosis-Related Structural Brain Abnormalities in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 42, 344–357 (2016).
- 206 :Pinel, Philippe. *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale*. J. Ant. Brosson, 1809.
- 207 :Potter, Howard W. "Schizophrenia in children." *American Journal of Psychiatry* 89.6 (1933): 1253-1270.
- 208 :Radhakrishnan, R., Kaser, M. & Guloksuz, S. The Link Between the Immune System, Environment, and Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 43, 693–697 (2017).
- 209 :Radua, J. *et al.* Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36, 2325–2333 (2012).
- 201 :Rapoport, J. L. *et al.* Progressive Cortical Change During Adolescence in Childhood-Onset Schizophrenia: A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of General Psychiatry* 56, 649 (1999).
- 211 :Raznahan, A. *et al.* Catechol-o-methyl transferase (COMT) val158met polymorphism and adolescent cortical development in patients with childhood-onset schizophrenia, their non-psychotic siblings, and healthy controls. *NeuroImage* 57, 1517–1523 (2011).
- 212 :Remschmidt, H. E., Schulz, E., Martin, M., Warnke, A. & Trott, G.-E. Childhood-Onset Schizophrenia: History of the Concept and Recent Studies. *Schizophrenia Bulletin* 20, 727–745 (1994).
- 213 :Ribeiro, L. R. *et al.* Chronic administration of methylmalonate on young rats alters neuroinflammatory markers and spatial memory. *Immunobiology* 218, 1175–1183 (2013).
- 214 :Riney, Catherine J., *et al.* "Voxel based morphometry of FLAIR MRI in children with intractable focal epilepsy: implications for surgical intervention." *European journal of radiology* 81.6 (2012): 1299-1305.
- 215 :Russell, Andrew T., Linda Bott, and Catherine Sammons. "The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 28.3 (1989): 399-407.
- 216 :Rutter, Michael, David Greenfeld, and Linda Lockyer. "A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis: II. Social and behavioural outcome." *The British Journal of Psychiatry* 113.504 (1967): 1183-1199.
- 217 :Rutter, Michael. "Childhood schizophrenia reconsidered." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2.3 (1972): 315-337.

- 218 :Saha, S., Chant, D., Welham, J. & McGrath, J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine* 2, e141 (2005).
- 219 :Sarret, Nathalie, and Bertrand Welniarz. "Prise en charge pharmacologique des schizophrénies à début précoce et très précoce." *L'information psychiatrique* 94.6 (2018): 445-450.
- 220 :Schaeffer, John L., and Randal G. Ross. "Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 41.5 (2002): 538-545.
- 221 :Schaeffer, V. *et al.* Stimulation of autophagy reduces neurodegeneration in a mouse model of human tauopathy. *Brain* 135, 2169–2177 (2012).
- 222 :Seese, R. R. *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy and thought disorder in childhood schizophrenia. *Schizophrenia Research* 133, 82–90 (2011).
- 223 :Shen, M. D. *et al.* Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain* 136, 2825–2835 (2013).
- 224 :Shimada, K. *et al.* Reduced visual cortex grey matter volume in children and adolescents with reactive attachment disorder. *NeuroImage: Clinical* 9, 13–19 (2015).
- 225 :Sood, Mamta, and Shivanand Kattimani. "Childhood Onset Schizophrenia: Clinical Features, Course and Outcome." *Journal of Indian Association for Child and Adolescent Mental Health* 4.2 (2008): 28-37.
- 226 :Souaiby, L., R. Gaillard, and M-O. Krebs. "Durée de psychose non traitée: État des lieux et analyse critique." *L'Encéphale* 42.4 (2016): 361-366.
- 227 :Sowell, E. R. *et al.* Brain Abnormalities in Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorder Observed With Statistical Parametric Mapping of Structural Magnetic Resonance Images. *American Journal of Psychiatry* 157, 1475–1484 (2000).
- 228 :Sowell, E. R., Toga, A. W. & Asarnow, R. Brain abnormalities observed in childhood-onset schizophrenia: A review of the structural magnetic resonance imaging literature. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 6, 180–185 (2000).
- 229 :Sparks, B. F. *et al.* Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 59, 184–192 (2002).
- 230 :Spitzka, Edward Charles. *Insanity, Its Classification, Diagnosis, and Treatment: A Manual for Students and Practitioners of Medicine*. Bermingham & Company, 1883.
- 231 :Sporn, A. L. *et al.* Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biological Psychiatry* 55, 989–994 (2004).
- 232 :Sporn, A. L. *et al.* Progressive Brain Volume Loss During Adolescence in Childhood-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160, 2181–2189 (2003).

- 233 :Stanley, J. A. *et al.* Reduced N-acetyl-aspartate levels in schizophrenia patients with a younger onset age: A single-voxel 1H spectroscopy study. *Schizophrenia Research* 93, 23–32 (2007).
- 234 :Stenkrona, P. *et al.* [11C]SCH23390 binding to the D1-dopamine receptor in the human brain—a comparison of manual and automated methods for image analysis. *EJNMMI Research* 8, (2018).
- 235 :Steullet, Pascal, *et al.* "Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: relevance to schizophrenia." *Neuroscience* 137.3 (2006): 807-819.
- 236 :Stevens, B. *et al.* The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination. *Cell* 131, 1164–1178 (2007).
- 237 :Stransky, E. R. W. I. N. "Zur Auffassung gewisser Symptome der Dementia praecox." *Neurologisches Zentralblatt* 23.23 (1904): 1074-85.
- 238 :Talairach, J., and P. Tournoux. "Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 1988." *Theime, Stuttg. Ger.* 270 (1988): 132.
- 239 :Tauscher, J. *et al.* In vivo 123 I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 141, 175–181 (1999).
- 240 :Taylor, J. L. *et al.* Superior temporal gyrus differences in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 73, 235–241 (2005).
- 241 :Thomas, M. A. *et al.* Preliminary study of frontal lobe 1H MR spectroscopy in childhood-onset schizophrenia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 8, 841–846 (1998).
- 242 :Thompson, P. M. *et al.* Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98, 11650–11655 (2001).
- 243 :Tsakiris, Manos, Simone Schütz-Bosbach, and Shaun Gallagher. "On agency and body-ownership: Phenomenological and neurocognitive reflections." *Consciousness and cognition* 16.3 (2007): 645-660.
- 244 :Tustin, Frances. *Autism and Child Psychosis*. Hogarth Press, 1972.
- 245 :Uranova, Natalya, *et al.* "Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness." *Brain research bulletin* 55.5 (2001): 597-610.
- 246 :Uranova, N. A., Vikhreva, O. V., Rachmanova, V. I. & Orlovskaya, D. D. Ultrastructural Alterations of Myelinated Fibers and Oligodendrocytes in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia: A Postmortem Morphometric Study. *Schizophrenia Research and Treatment* 2011, 1–13 (2011).
- 247 :Uranova, N. A. *et al.* The role of oligodendrocyte pathology in schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 10, 537 (2007).

- 248 :Üstün, T. B. *et al.* Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. *The Lancet* 354, 111–115 (1999).
- 249 :van der Zwaag, W., Schäfer, A., Marques, J. P., Turner, R. & Trampel, R. Recent applications of UHF-MRI in the study of human brain function and structure: a review: UHF MRI: Applications to Human Brain Function and Structure. *NMR in Biomedicine* 29, 1274–1288 (2016).
- 250 :Vermandel, M. & Marchandise, X. D'une « nouvelle sorte de rayonnement » à la tomodensitométrie : une histoire du scanner. *IRBM* 30, 33–39 (2009).
- 251 :Verne, Jules. "De la terre à la lune [From the earth to the moon]." *Paris: Hachette* (1865).
- 252 :Vidal, C. N. *et al.* Dynamically Spreading Frontal and Cingulate Deficits Mapped in Adolescents With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 63, 25 (2006).
- 253 :Vitolo, E. *et al.* White matter and schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 270, 8–21 (2017).
- 254 :Von Staden, Heinrich, and Herophilus Chalcedonius. *Herophilus: the art of medicine in early Alexandria: edition, translation and essays*. Cambridge University Press, 1989.
- 255 :Weinberger, Daniel R. "Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia." *Archives of general psychiatry* 44.7 (1987): 660-669.
- 256 :Weisinger, B. *et al.* Lack of Gender Influence on Cortical and Subcortical Gray Matter Development in Childhood-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 39, 52–58 (2013).
- 257 :Werry, J. S. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: A review in light of DSM-III-R. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 22, 601–624 (1992).
- 258 :Werry, John S., *et al.* "Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 20.4 (1994): 619-630.
- 259 :White, T., Andreasen, N. C., Nopoulos, P. & Magnotta, V. Gyrfication abnormalities in childhood- and adolescent-onset schizophrenia. *Biological Psychiatry* 54, 418–426 (2003).
- 260 :White, T., Schmidt, M. & Karatekin, C. White matter 'potholes' in early-onset schizophrenia: A new approach to evaluate white matter microstructure using diffusion tensor imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 174, 110–115 (2009).
- 261 :Wijtenburg, S. Andrea, *et al.* "In vivo assessment of neurotransmitters and modulators with magnetic resonance spectroscopy: application to schizophrenia." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 51 (2015): 276-295.
- 262 :Wilke, M., Holland, S. K., Altaye, M. & Gaser, C. Template-O-Matic: A toolbox for creating customized pediatric templates. *NeuroImage* 41, 903–913 (2008).
- 263 :Williams, D. S., Detre, J. A., Leigh, J. S. & Koretsky, A. P. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 5 (1992).

264 :Yager, Lindsay M., *et al.* "The ins and outs of the striatum: role in drug addiction." *Neuroscience* 301 (2015): 529-541.

265 :Yung, A. R. & McGorry, P. D. The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin* 22, 353–370 (1996).

266 :Zabala, A. *et al.* Findings of proton magnetic resonance spectrometry in the dorsolateral prefrontal cortex in adolescents with first episodes of psychosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 156, 33–42 (2007).

267 :Zalesky, A. *et al.* Delayed Development of Brain Connectivity in Adolescents With Schizophrenia and Their Unaffected Siblings. *JAMA Psychiatry* 72, 900 (2015).

268 :Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, 2nd edition update, 2016, Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Melbourne.

269 :American Psychiatric Association. DSM 5. APA; 2013.

Annexes

Annexe 1 : Critères DSM V de la schizophrénie

A: Deux (ou plus) des symptômes suivants ont été présents une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins si traités avec succès). Au moins l'un d'entre eux doit être (1), (2) ou (3) :

1. Des idées délirantes.
2. Des hallucinations.
3. Un discours désorganisé (par exemple, déraillement ou incohérence du langage).
4. Un comportement excessivement désorganisé ou catatonique.
5. Des symptômes négatifs (c'est-à-dire, expression émotionnelle diminuée ou avolition).

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

C: Des signes continus de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit inclure au moins un mois de symptômes (ou moins si traités avec succès) qui remplissent le critère A (c'est-à-dire, les symptômes de la phase active) et peuvent inclure des périodes de symptômes prodromiques (avant-coureurs, précurseurs) ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester par des symptômes négatifs seulement ou par deux ou plus des symptômes énumérés dans le critère A présents dans une forme atténuée (par exemple, des croyances bizarres, des perceptions inhabituelles).

D: Le trouble schizo-affectif et le trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques (idées délirantes, hallucinations ou trouble de la pensée formelle) ont été écartés parce que soit

- 1) aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a eu lieu en même temps que les symptômes de la phase active, ou
- 2) si des épisodes de trouble de l'humeur ont eu lieu pendant les symptômes d'une phase active, ils ont été présents pour une minorité de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

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

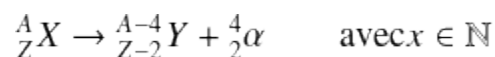
F: S'il y a des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou d'un trouble de la communication apparu dans l'enfance, le diagnostic supplémentaire de schizophrénie est posé uniquement si des idées délirantes ou des hallucinations, en plus des autres symptômes requis de la schizophrénie, sont également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

Annexe 2 : Définitions en imagerie

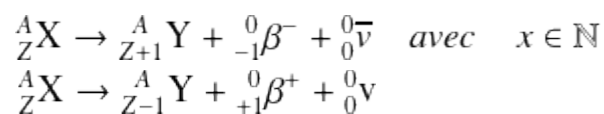
| Nom | Particule émise | Parcours (eau) | Utilité | Exemples |
|-----------|-----------------|------------------------|--------------------|----------------|
| β^- | Électron | $\sim 1 \text{ cm}$ | Thérapie | Iode 123 |
| β^+ | Positron | $\sim 1 \text{ cm}$ | Imagerie indirecte | Fluor 18 |
| γ | Photon X | Non applicable* | Imagerie directe | Technétium 99m |
| α | Noyau d'hélium | $\sim 100 \mu\text{m}$ | Thérapie | Bismuth 213 |

Tableau 13: Rappels sur les particules en imagerie isotopique

Radioactivité Alpha : La radioactivité alpha (ou rayonnement alpha, symbolisé α) est le rayonnement provoqué par la désintégration alpha, soit la forme de désintégration radioactive où un noyau atomique éjecte une particule alpha et se transforme en un noyau de nombre de masse diminué de 4 et de numéro atomique diminué de 2.



Radioactivité Bêta : La radioactivité bêta ou émission bêta (symbole β) est un type de désintégration radioactive dans laquelle une particule bêta (un électron ou un positron) est émise. On parle de désintégration bêta moins (β^-) ou bêta plus (β^+) selon qu'il s'agit de l'émission d'un électron (particule chargée négativement) ou d'un positron (particule chargée positivement). L'électron émis par les β^- par exemple va ensuite avoir ce que l'on appelle un parcours dans la matière environnant le lieu de la désintégration. La particule, caractérisée par une énergie cinétique et une charge, va par interaction électromagnétique itératives avec les cortèges électroniques avoisinants ralentir jusqu'à atteindre une énergie cinétique nulle (interaction coulombienne) ou minimale permettant son intégration dans les cortèges électroniques avoisinants.



Radioactivité Gamma : La radioactivité gamma ou émission de rayons gamma (symbole γ) est un type de désintégration radioactive durant laquelle un noyau, souvent dans la suite d'une émission alpha ou bêta, va être excité et retrouver un état énergétique plus faible en émettant un photon gamma de haute énergie. Le photon est caractérisé par une longueur d'onde (et donc une énergie) et n'a pas de distance de parcours dans la matière mais plutôt une absorption suivant une loi exponentielle du type.

$$I(d) = I_0 e^{-\mu d}$$

Le phénomène d'interaction avec la matière du photon est liée à son énergie, aux caractéristiques de la matière traversée, ainsi que la distance de matière traversée.

Particularités du Bêta+ : Le positon, aussi appelé anti-électron, est une particule issue uniquement de la désintégration des isotopes artificiels. La particule, de masse identique à l'électron mais de charge opposée, va interagir elle aussi avec les cortèges électroniques avoisinants, mais dès qu'elle aura atteint une énergie cinétique suffisamment faible, va être capturée par un électron avoisinants et réaliser une annihilation. La rencontre des deux particules va les transformer en énergie selon l'équation d'Einstein.

$$E=mc^2$$

Marqueur/Traceurs : Il s'agit du terme utilisé pour décrire les produits non radioactifs sur lesquelles on « colle » un élément radioactif. Hormis exceptions (Iode, Strontium) le radio-isotope n'a pas de distribution corporelle particulière mais le traceur, s'il est habilement choisi, en aura une.

Senseur : partie de l'imageur permettant de recueillir le signal physique d'intérêt. Il s'agit le plus souvent d'un cristal à scintillation (Iodure de Sodium, BGO, LSO...).

Morphométrie : « étude et analyse de la géométrie d'objets ou d'organes ». Dans le présent travail, cela correspond aux définitions de volume, de surface, d'épaisseur d'un objet.

MNI : *Montréal Neurological Institute*. L'espace MNI actuel (ICBM 152) est un espace commun normalisé issu de la moyenne de 152 cerveaux de sujets adultes sans pathologie. Il s'agit de l'espace dans lequel les données sont recalées en neuro-imagerie, permettant à ce que les coordonnées d'un cerveau étudié soient transposables dans les coordonnées de ce référentiel. Cela permet une reproductibilité des analyses.

Voxel : Est au volume ce que le pixel est à la surface, un élément unitaire. Un voxel en imagerie est une unité de volume définie par ses dimensions et sa position.

Plan Ca-Cp : Plan sagittal passant par une droite liant la commissure blanche antérieure et la commissure blanche postérieure.

FOV : *Field Of View* . Il s'agit du volume dans lequel est acquis le signal physique qui va servir de base à l'image médicale. C'est « où l'appareil regarde ». En IRM, désigne les dimensions de surface de la coupe.

Annexe 3 : Fonctionnement des algorithmes de traitement d'image

Statistical Parametric Mapping 12 (SPM 12)

L'algorithme fonctionne en étapes, avec en entrée une image au format adapté (.nii) , en pondération T1 et orientée en Ca-Cp*.

- Première étape : segmentation en 6 classes des voxels, les classes correspondant respectivement à la SG, à la SB, au LCS, au crâne, aux autres tissus extra-encéphaliques et à l'air (outil « *New Segment* »¹⁷). SPM 12, contrairement aux versions antérieures, utilise comme « à priori » de la segmentation une « *Tissue Probability Map* » (**illustration 18**) qui est incluse dans le package logiciel, par défaut celle de l'atlas MNI. Le logiciel de segmentation va ensuite classer les pixels en classe avec une intensité suivant une gaussienne. Nous avons utilisé une régularisation de biais légère (0,001), un filtre « *FWHM* » à 60 mm, et une distance échantillonnée à 3 en options d'utilisateurs du logiciel.
- Seconde étape : Création du « *template* », le logiciel va à cette étape sélectionner les cartes de SG et/ou de SB issues de la segmentation de l'étape précédente, et ensuite recalculer les cartes de SG des patients au moyen d'une déformation élastique (*DARTEL*), aligner en même temps les cartes de SB , moyenner, sommer et lisser itérativement ces cartes pour construire une image correspondant à la sommation de toutes les images¹⁴. Il s'agit du *template* de l'étude qui va servir à identifier les différences aux images individuelles via les champs de déformation de celles-ci.

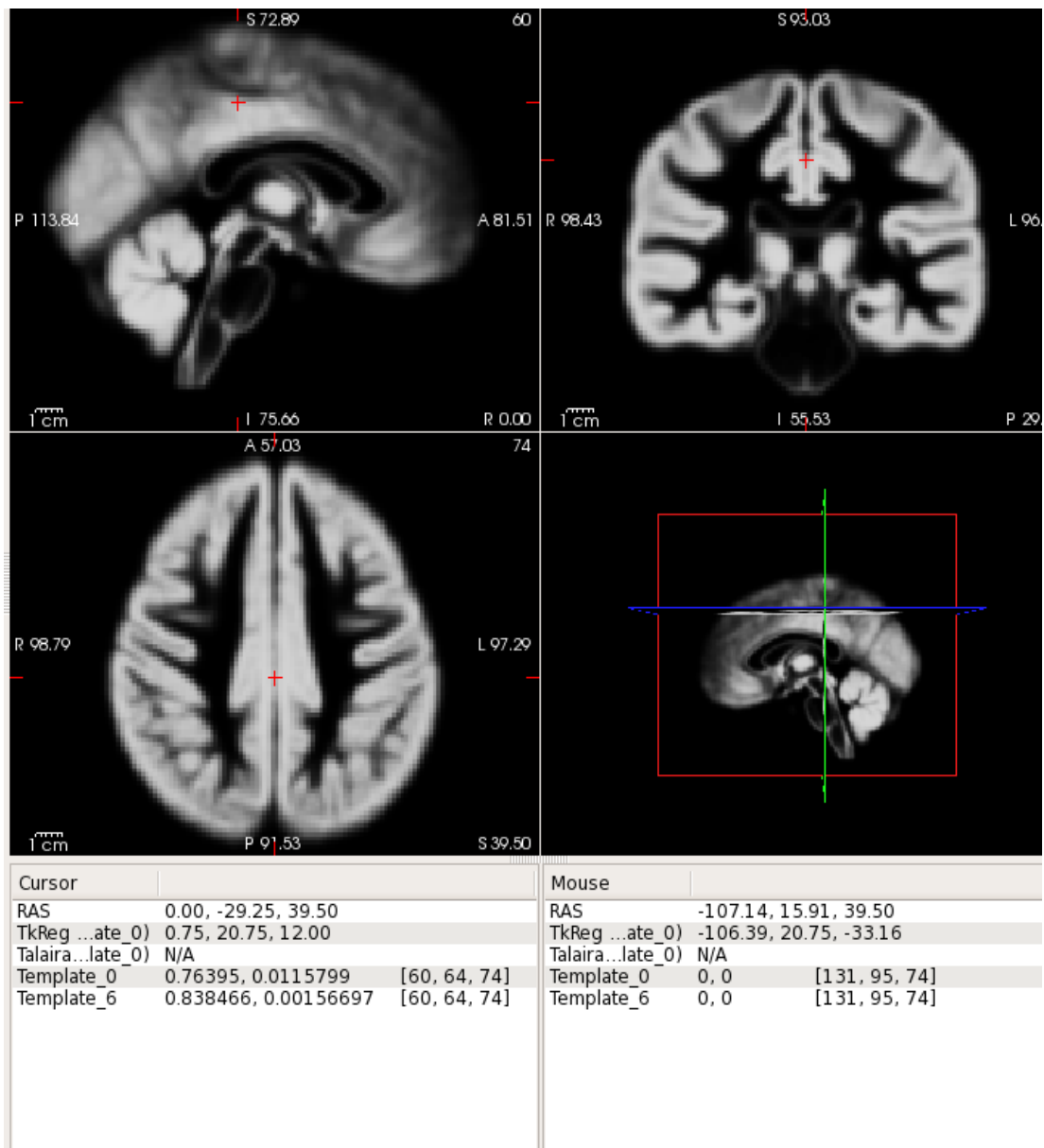


Illustration 29: Template 0 non filtré

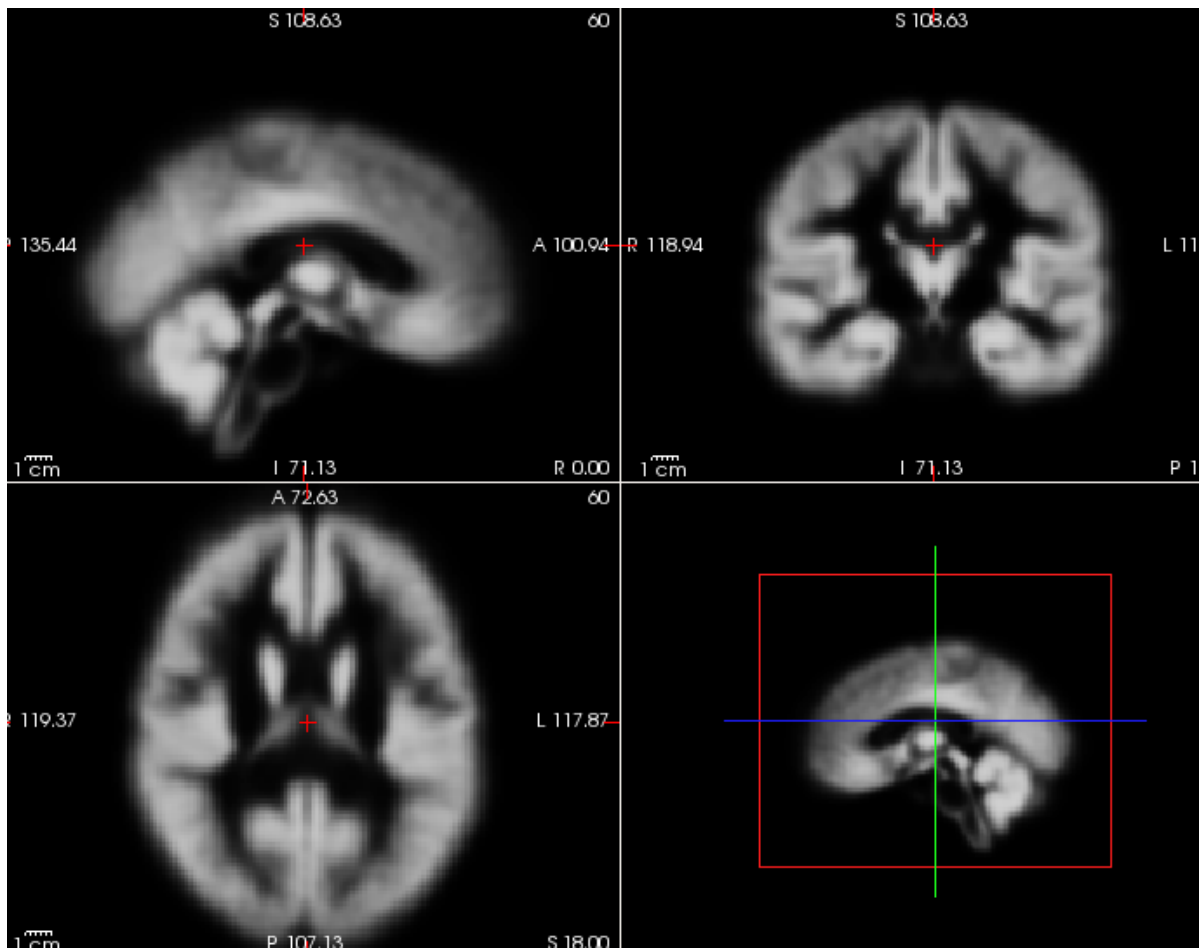


Illustration 30: Template 6 après filtre

- Troisième étape : le « *template* » est normalisé sur un espace commun, par défaut l'espace MNI via des recalages par transformation affines rigides.
- Quatrième étape : calcul des volumes intracrâniens totaux, cérébraux totaux via la segmentation .
- Cinquième étape : Lissage, ici, avec un filtre gaussien de « *FWHM* » 8*8*8 mm.
- Sixième étape : Utilisation d'un modèle générale linéaire pour comparer selon diagnostics les valeurs. Cette étape normalise selon le volume cérébrale total (ou le volume intracrânien total) les valeurs obtenues. Nous avons utilisé un masque absolu explicite à 0,7 d'intensité. Les covariables ont été le volume intracrânien, calculé en étape 4, l'âge, le sexe, et l'imageur utilisé.

L'algorithme va ensuite exprimer les différences statistiques entre les cartes de SG et le template d'étude en se basant sur les champs de déformation. Voir illustration 22 pour une idée du rendu final de SPM 12.

Freesurfer 6.0

Cet algorithme fonctionne en plusieurs étapes qui ont toutes lieu au cours de l'exécution de la commande « *recon-all* », s'enchaînant les unes les autres. Les grandes étapes sont appelés « *autorecon1* », « *autorecon2* » et « *autorecon3* ». Il prend les images T1 en entrée.

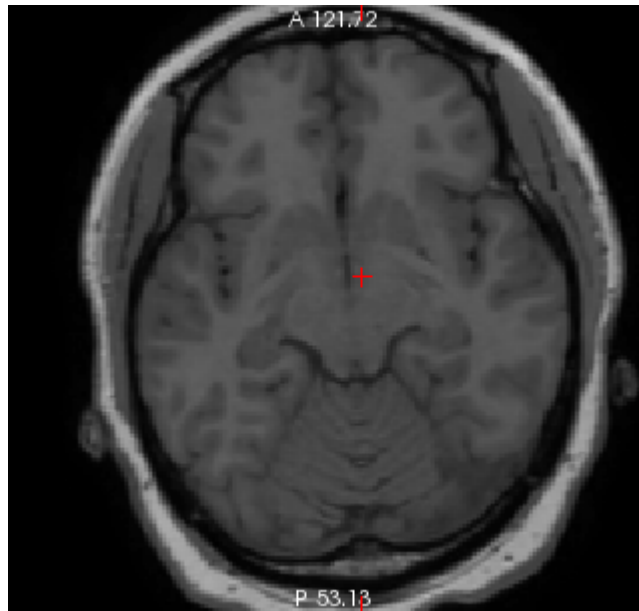


Illustration 31: Imagerie T1 d'entrée à Freesurfer

« *Autorecon1* » comporte successivement :

- Étape 1 de correction de mouvements si il existe plusieurs volumes sources, par moyennage entre ceux-ci.
- Étape 2 de correction d'intensités. L'algorithme va alors utiliser une méthode dite « *non parametric, non uniform, intensity normalisation (N3)* » pour normaliser les intensités avec un nombre d'itération de 4. Il s'agit de l'outil dit « *nu_correct* » du MINC.

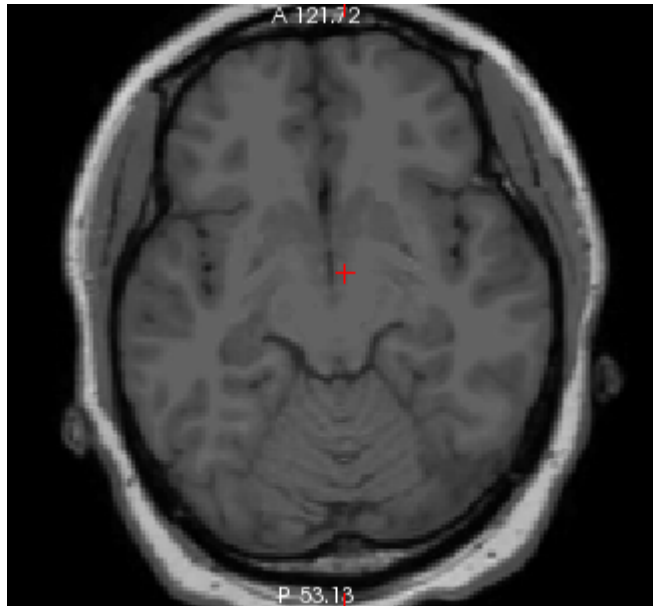


Illustration 32: Imagerie T1 après correction d'intensité

- Étape 3 de transformation en ré-échantillonnant le volume original selon l'atlas MNI 305.
- Étape 4 de Normalisation d'intensités, en adaptant l'intensité des voxels pour que la moyenne des intensités de la SB soit à un niveau de gris de 110.
- Étape 5 d'élagage du crâne.

Il s'agit des étapes préparatoires à la suite de l'analyse d'image qui est ensuite conduite dans les étapes « *autorecon2* » et « *autorecon3* ». Pour « *autorecon1* » le choix a été fait d'utiliser la commande sans modifier les requêtes de fonctionnement de celle-ci.

« *Autorecon2* » comporte ensuite successivement :

- Étape 6-11 de segmentation sous corticale automatique,
- Étape 6 de recalage par algèbre géométrique conforme, utilisant une fonction de type « *Expectation/Maximization* » pour recaler le volume issu de l'étape 2 à l'atlas GCA et avoir une transformation à utiliser.
- Étape 7 de normalisation
- Étape 8 de recalage qui trouve la transformation non linéaire permettant l'alignement avec l'atlas GCA.
- Étape 9 d'élagage du cou du volume issu de l'étape 4, utilisant les transformations précédemment obtenues par les étapes EM.
- Étape 10 de recalage par fonction EM des images comprenant le crane.
- Étape 11 d'identification des structures sous-corticales en utilisant l'atlas GCA recalé, avec en plus une section appelée « *aseg stats* » qui reporte les statistiques des volumes des structures sous-corticales sur un fichier texte.

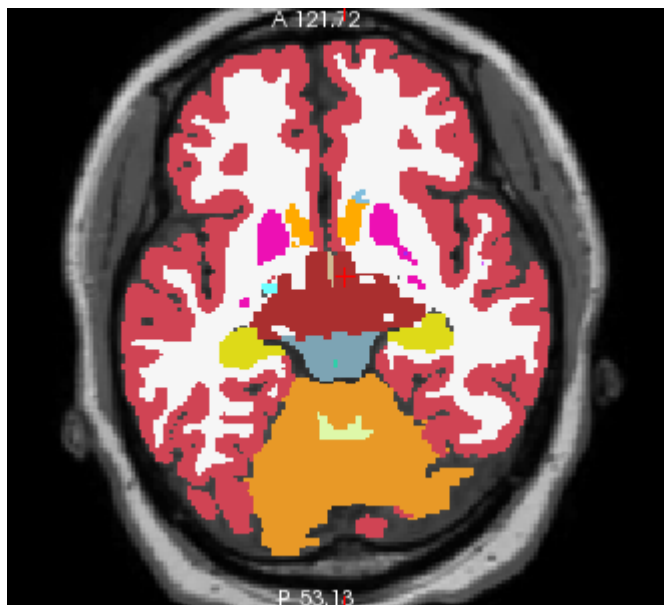


Illustration 33: Image composite, aseg surimprimée sur l'image T1

- Étape 12 de normalisation d'intensités utilisant les volumes sans le crane.
- Étape 13 de segmentation de la substance blanche. L'algorithme va tenter de séparer la SB de tout le reste utilisant l'intensité, le voisinage et des contraintes

de lissage

- Étapes 14 et 15 d'édition de la substance blanche avec correction selon « *aseg* », qui va identifier la masse sous-corticale, et permettre la création de la surface « *orig* », il s'agit de la dernière étape de traitement volumique, qui isole les hémisphères cérébraux.
- Étape 16 de pavage, la surface « *orig* » est créée en recouvrant les hémisphères isolés de triangles, chaque angle de chaque triangle étant appelé sommet (« *vertices* »). A partir de cette étape, chaque hémisphère est traité séparément.
- Étape 17 de lissage de « *orig surface* ». Du fait de la méthode de constitution de la surface « *orig* » celle-ci est très déchiquetée, le lissage permet de faciliter le processus d'inflation de la surface.
- Étape 18 d'inflation de la surface « *orig* », qui cherche à minimiser les distorsions pour conserver les surfaces et les distances (l'analogie faite par les développeurs est celle de gonfler un sac en papier comparé à gonfler un ballon.)
- Étape 19 du « *Qsphere* », une transformation quasi-homéomorphe sphérique de la surface « *orig* » réalisée pour détecter les défauts de la surface « *orig* »
- Étape 20 appelée « *automatic topology fixer* », qui va éditer la surface « *orig* » pour éliminer les défauts de celle-ci.
- Étape 21 dites « *final surfaces* » qui va créer la surface d'interface SB/SG et la surface d'interface SG/pie-mère. La surface dite « *white surface* » est créée en altérant la surface « *orig* » pour qu'elle soit superposée au gradient d'intensité entre SB et SG en pondération T1. La surface dite « *pial surface* » est créée en réalisant une expansion de la « *white surface* » pour qu'elle corresponde au gradient d'intensité entre SG et LCS.
- Étapes 22 et 23 qui correspondent à un lissage et une inflation de la surface « *orig* ».

Il s'agit là des étapes préparatoires à la cartographie corticale constituant « *Autorecon3* » qui comporte

- Étapes 24-25 dites de recalage de surface (« *spherical morph* »), qui correspond à un recalage entre la surface « *orig* » inflatée et l'atlas cortical sphérique. Les étapes sont ipsilatérales puis controlatérales.
- Étape 26 dite de courbure moyenne.
- Étape 27 de parcellarisation corticale selon l'atlas sphérique utilisé qui correspond à l'identification de chaque zone du cortex selon les atlas utilisés, selon des informations géométriques du modèle cortical et les conventions neuro-anatomiques.

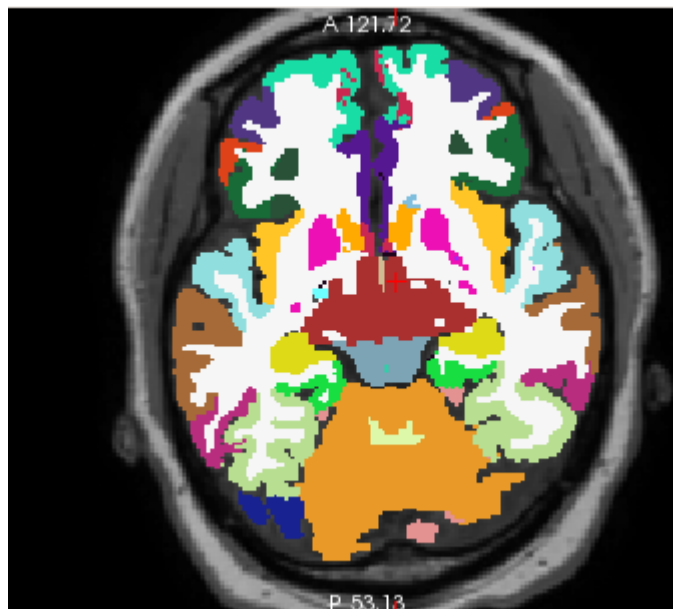


Illustration 34: Image composite, atlas Desikan-Killiany surimprimée sur l'image T1

- Étape 28 qui correspond à l'extraction des valeurs d'épaisseur, de surface et de courbures pour chaque zone corticales.

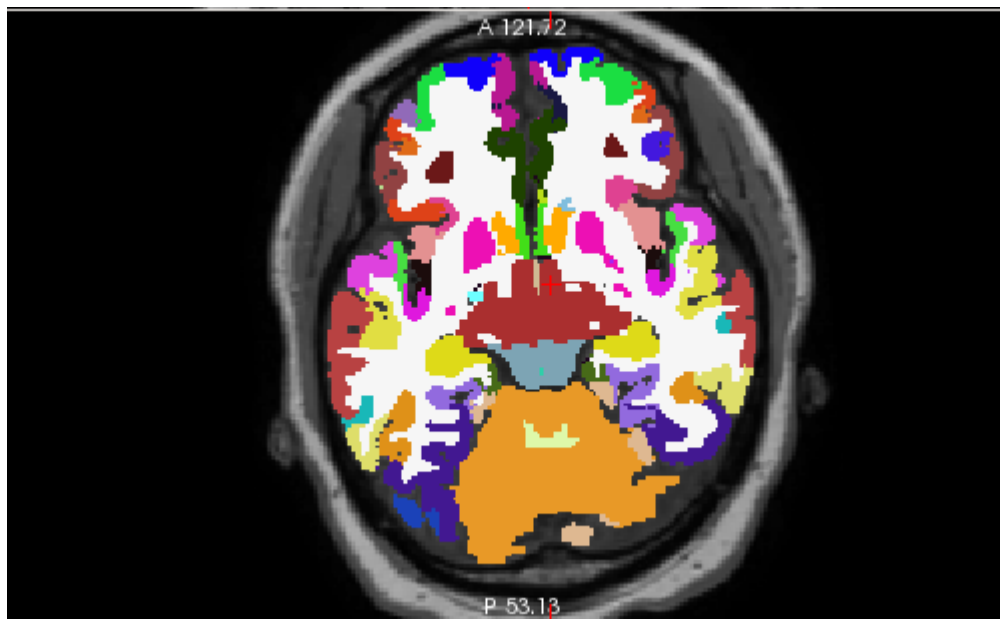


Illustration 35: Image composite, atlas Destrieux surimprimée sur l'image T1

Pour la plupart de ces étapes, il existe des possibilités d'entrer des préférences avant le lancement de l'algorithme qui modifient celles ci, par exemple, lors de l'étape 2, il est possible de changer le nombre d'itérations de la correction d'intensité.

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 le 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. »

Schizophrénies très précoces et Imagerie Cérébrale : État de l'Art, exemple d'une population hospitalière (Hôpital Robert Debré, APHP) et ouverture sur la recherche.

RESUME : La schizophrénie très précoce est une variante peu connue de la schizophrénie, débutant avant l'âge de 13 ans. Elle est considérée comme une forme plus sévère, au pronostic moins bon, de cette maladie. Le diagnostic différentiel avec les troubles du spectre de l'autisme est parfois délicat à effectuer. Le présent travail va porter sur un rappel clinique sur cette maladie, un rapide rappel sur l'imagerie médicale, se poursuivant sur une revue de la littérature actuelle en matière d'imagerie cérébrale chez les enfants atteints de schizophrénie à début très précoce et s'achevant par un travail rétrospectif sur les IRM acquises à l'Hôpital Robert Debré à Paris sur un exemple de population souffrant de ce trouble comparé à des enfants à développement typique. Mettant en évidence une atrophie des putamens ainsi que des noyaux accumbens, l'étude présentée dans cette thèse d'exercice se voudrait le préambule à un travail longitudinal sur la schizophrénie infantile, travail inédit en France à notre connaissance.

MOTS CLES :

SCHIZOPHRENIES TRES PRECOCES
PSYCHIATRIE
IMAGERIE CEREBRALE
IRM
NOYAUX GRIS CENTRAUX

JURY :

Président :

M. le Professeur Michel Walter, PU-PH de Psychiatrie d'Adultes

Membres :

M. le Professeur Douraied Ben-Salem, MD, PhD, PU-PH de Neuroradiologie

M. le Professeur Richard Delorme, MD, PhD, PU-PH de Pédopsychiatrie

M. le Professeur Josselin Houenou, MD, PhD, PU-PH de Psychiatrie d'Adultes

M. le Professeur Pierre-Yves Salaun, MD, PhD, PU-PH de Médecine Nucléaire

Mme le Docteur Nathalie Coulon, MD, PhD, pédopsychiatre, directrice de thèse

DATE DE SOUTENANCE :

24 avril 2019