



HAL
open science

Étude du lien entre la perfusion cérébrale en SPECT et les différentes dimensions cliniques de la schizophrénie

Simon Dircks

► **To cite this version:**

Simon Dircks. Étude du lien entre la perfusion cérébrale en SPECT et les différentes dimensions cliniques de la schizophrénie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-03134267

HAL Id: dumas-03134267

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03134267v1>

Submitted on 8 Feb 2021

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

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



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Etude du lien entre la perfusion cérébrale en SPECT et les différentes
dimensions cliniques de la schizophrénie**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2019

Par Monsieur Simon DIRCKS

Né le 23 août 1989 à Bordeaux (33)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Monsieur le Professeur CECCALDI Mathieu

Assesseur

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Assesseur

Madame le Docteur FAGET Catherine

Assesseur

Madame le Docteur DUBOIS Marion

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Etude du lien entre la perfusion cérébrale en SPECT et les différentes
dimensions cliniques de la schizophrénie**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2019

Par Monsieur Simon DIRCKS

Né le 23 août 1989 à Bordeaux (33)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Monsieur le Professeur CECCALDI Mathieu

Assesseur

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Assesseur

Madame le Docteur FAGET Catherine

Assesseur

Madame le Docteur DUBOIS Marion

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

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

Chargés de mission :

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

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

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

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

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

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

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

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

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

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

1980

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

1981

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

1982

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

1985

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

1986

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

1987

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

1988

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

1989

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

1990

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

1991

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

1992

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

1994

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

1995

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

1997

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

1998

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

1999

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

2000

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

2001

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

2002

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

2003

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

2004

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

2005

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

2006

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

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

2018

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

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

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

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

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

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

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

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

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

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

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

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

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

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

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

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

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

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

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

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

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

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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

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

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

CHIRURGIE INFANTILE 5402

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

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

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

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

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

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

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

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

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

NUTRITION 4404

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

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

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

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

NEUROCHIRURGIE 4902

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

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

NEUROLOGIE 4901

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

OPHTALMOLOGIE 5502

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

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

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

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

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

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

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

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

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

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

PHYSIOLOGIE 4402

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

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

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

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

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

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

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

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

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

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

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

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

UROLOGIE 5204

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

Remerciements

À Monsieur le Professeur Christophe LANÇON

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Je vous en remercie profondément. Je salue votre engagement dans notre discipline, la dynamique et le renouveau que vous insufflez tant dans les soins que dans l'enseignement.

À Monsieur le Professeur Mathieu CECCALDI

Je vous suis reconnaissant de m'avoir accueilli dans votre service. Vous avez ainsi permis à mon regard clinique de s'affûter... et de « piquer » au vif ma curiosité scientifique. J'espère continuer à être un psychiatre qui ne craint pas de toucher les patients.

À Monsieur le Professeur Eric GUEDJ

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté ce sujet, de vous être montré disponible, réactif et persévérant d'une façon inconditionnelle dans ce travail. J'espère avoir la chance de collaborer à nouveau avec vous.

À Madame le Docteur Catherine FAGET-AGIUS

Je te remercie pour ton savoir et ta rigueur, ta patience et ton calme. Ton souci du détail dans la prise en charge des patients est une chance pour eux.

À Monsieur le Docteur Daniel DASSA

Vous m'avez accompagné et donné votre confiance pour travailler dans votre service. J'espère en être à la hauteur.

À Madame le Docteur Marion DUBOIS

Tu es un véritable mentor. Merci pour ta présence au-dessus de mes jeunes épaules. J'ai hâte de travailler avec toi.

À Madame le Docteur Isabelle ACQUAVIVA

Tu m'as donné le goût pour l'analyse des contextes et le courage de me « légitimer moi-même ». Je te souhaite beaucoup d'accomplissement dans tes nouvelles fonctions. Bravo ! J'espère pouvoir bientôt travailler avec cette belle famille corse.

À l'équipe des urgences psychiatriques

Noé dont la rencontre tant chaleureuse qu'inopinée a orienté mon tout premier choix de stage, Jean-Marc, Xavier, Karine et toute l'équipe : malgré votre position inconfortable, vous accomplissez un travail remarquable, trop souvent sous-estimé, dans l'ombre.

Aux médecins et soignants qui ont marqué mon parcours

Au Professeur David DA FONSECA, au Docteur Flora BAT, au Docteur Chloé JOVER, au Docteur Isabelle JACQUET et Nathalie LABRUNE, au Dr Marie-Pierre GAY, au Docteur Julien TESTART, au Docteur Baptiste BORWELL, au Docteur Marine VINCENTI, au service Dassa : vous allez pouvoir m'appeler Dr Simoune ! Je n'ai eu de cesse d'apprendre de vos enseignements et de m'enrichir de votre amitié.

Aux patients

Merci de m'accorder votre confiance.

« Fais que mes malades aient confiance en moi et mon Art pour qu'ils suivent mes conseils et mes prescriptions. Éloigne de leur lit les charlatans, l'armée des parents aux mille conseils, et les gardes qui savent toujours tout : car c'est une engeance dangereuse qui, par vanité, fait échouer les meilleures intentions de l'Art et conduit souvent les créatures à la mort. »

*Extrait de la prière de **Maimonide**.*

A mes chers parents

Vous avez toujours accompagné mes décisions sans les contraindre.

Papa, tu m'as fait don de ton sens du détail, de l'amour du signifiant, de l'esprit, du lyrisme.

Maman, je te dois sans aucun doute l'intérêt pour la psychologie, mon fonctionnement intuitif, instinctif et mon empathie.

Vous pouvez être fiers de vos choix ainsi que des valeurs transmises à vos trois enfants.

À mes grand-parents Lucienne et Gérard

Vous avez toujours posé un regard doux et sain sur le monde, vos bras grands ouverts sur l'être humain. Je ne serais pas le même sans votre appétit pour la connaissance et la compréhension de mes semblables.

À mes grand-parents Raymonde et Jacques

Je regrette de ne pas vous avoir connu d'avantage, mais vous êtes présents aujourd'hui aux racines de mon histoire.

À mes cousins

Victor mon cher couyin, Justine, Agathe et Paul, j'aimerais tous vous voir plus souvent. Vous êtes les bienvenus dans cette ville que vous connaissez mieux que moi grâce au bar du mistral...

À mes oncles et tantes

Cécile, Philippe, Christophe et Corinne. J'ai la chance de vous avoir. Merci pour votre soutien et vos encouragements pendant toutes ces années.

Je vous embrasse très fort peuchère.

À mes frères

J'ai une grande fascination pour votre créativité.

Martin, j'admire ton courage, ton intelligence insolente et ta finesse dans les épreuves que tu as souvent dû affronter.

Thomas, j'admire ton génie, et ton audace pour sublimer les contraintes.

Marine et Marie, merci de soutenir leurs projets et d'y apporter votre amour.

Lilah et Zoé, vous êtes les sardines les plus belles et les plus malicieuses que je connaisse.

Octave merci pour ta fougue et les moments de complicité que nous n'avons pas fini de vivre.

À Caroline et Marc

Membres fondateurs du FCJ depuis 2008... aujourd'hui on est en finale ! Vous êtes ma grande famille de cœur, et vous soufflez d'un vent favorable sur mon chemin !

À mes amis

Gabriel, tu m'as montré plus d'une fois que je pouvais compter sur toi. Je suis heureux d'avoir pu tisser un lien aussi fort avec toi. Tu es un non seulement un très cher ami, mais aussi un frère « C'est pour ça » ... J'espère être là quand tu en auras besoin, « just the two of us » même si, bien sûr, je sais que tu préféreras toujours ta sicilienne...

Caroline, comme je le comprends : il a de la chance de t'avoir. J'ai trouvé en toi un grand soutien et une écoute fine. Plus je te connais, plus je me sens proche de toi. Je vous suis redevable, infiniment. Vous êtes les grands artisans de mon installation à Marseille.

Pauline

Tu es la plus brillante de mes amies. Ce Millésime 2019 a été très bon. Merci de te préoccuper de notre avenir psychique. Car si nous sommes déjà fous aujourd'hui, dans quel état serons-nous d'ici 50 ans ? Olalal quel aventure... Merci Quentin pour l'ensoleillement que tu apportes à cette jolie fleur.

Eugénie-Maggie Ballester

On se suit de près depuis le début de cet internat. Je suis ravi de te retrouver. Je suis sûr que notre complicité a un bel avenir, à condition que ton mufler de Régis se calme sur le sambo avec mon épaule.

Laure et Antoine

Je suis désormais sûr que vous êtes nés sous le signe d'Épicure (Laure pour celles au loxapac et Antoine pour l'amour du bon vin...). Merci pour votre offre d'emploi dans la petite enfance. Valparaiso !

Anna Hoareau et Damien Toral

Éminents spécialistes de l'hystérie.

J'avais déjà beaucoup d'estime pour votre sens clinique, je découvre avec plaisir votre grande sensibilité.

Amédée et Elsa

Votre installation dans le Gard va créer un véritable vide ici.

Mes collègues marseillais

Catherine, Victoire, Maud, Léo et Camille, Alexandre, Martin, Valentin, Claudia, Patrick, Mannon, Sarah, Sara, Anne (t'as vraiment assuré), j'ai passé de superbes années à vos côtés.

Mes colocatrices

Les petites zouz les plus stylées du monde. Merci de m'avoir chouchouté.

Claire je suis content d'avoir croisé ton chemin. JPP ça veut aussi dire jolie petite pépite, non ? Lise-No merci pour ton grain de folie et tes galères automobiles. Je ne me fais pas de souci pour toi à Paris, ils ont un bon réseau de transport en commun là-haut.

M-C j'ai beaucoup aimé nos échanges littéraires ou symphoniques, j'espère qu'on pourra continuer à entretenir ça !

Jules

Tu es l'éternel compagnon de route avec qui je traverse le temps et les intempéries. Merci.

Quentin

Sans toi je serais dentiste... S'il te plait, attends un peu avant de m'envoyer ta mère en consultation.

Julien

À cause de toi je serais dentiste... Merci d'avoir toujours l'art de nous pousser à relever des défis.

Simon

Je sais que tu auras toujours des nuggets au frais pour moi quand ça n'ira pas.

Aux « Machete »

Peïo, Félix, Guillaume, Thibault, Matthias... Lorsqu' on me demandera un jour dans la rue « C'est vous le docteur ? », je répondrai peut-être « Ce n'est pas moi, c'est les autres ».

A Martin et Laëtitia

Tout ceci est une mascarade, il me reste encore 6 ans d'études.

A ceux qui sont plus que de simples compagnons de voyages

Yannick merci d'avoir guéri l'hépatite C de Jean Vishnu.

Anxo merci d'avoir toujours gardé une place pour moi à Damazan.

Marion et Pierre-Charles, je sais que je peux compter sur votre toccu d'hospitalité et que votre aurez toujours un petit nielucciu pour un tintacciu comme moi !

Chloé et Paul, je remercie Miguel de m'avoir permis d'en arriver là.

Léa, Hugo, Matthieu, Michel, Philippe

Ça y est c'est fini ! Merci d'avoir été patients, bande de malpropres.

Caroline

Bien qu'il se soit éloigné, un petit polak serait très heureux de te revoir.

Barbara

Tu étais là depuis le début mais tu as pris un raccourci, crapule !

A ma famille européenne, érasmusienne : *dziękuję bardzo !*

Rici, ich bin schliesslich ein Schrimp geworden!

Gustavo meu irmão musical, és a prueba que podemos ser mais que doutor !

Pablo aka King of the Nodes, aka el profesor, aka Walter-Parkinson-White, gracias por tu sabiduría.

Alya мога ли да те целуна ?

Sara gracias por tu espiritualidad y tu gramática de bolsillo, hace mucho tiempo que no nos vemos !

Susana minha « avecs » preferida,

Nina chère consoeur, ça y est c'est terminé !!! j'espère te voir plus souvent.

Elena gracias por darnos el coraje de proyectos grandes.

Valentina grazie per tua franchezza, ma soprattutto per la ricetta della pasta all'aglio !

Fran porque te gustan los desafíos.

Nuria porque tienes paciencia para soportarles. Felicidades a los ambos por el bebe-pelota de baloncesto.

Jean and Marta: I remember you convinced me into becoming a psychiatrist in Hustawka, thank you!!

Big kiss ... goodbye.

Chloé

Je te dois tant. Tu as été mon souffle. Un souffle magnifique sans lequel je n'aurais jamais pu courir le marathon de ces interminables études. C'est un peu pour te plaire et beaucoup pour que tu sois fière de moi, que j'ai fait tout ça. Tu m'as appris à regarder plus loin, devant.

Tu m'as appris à aimer le temps qui reste. J'aime celui qu'on a eu.

Je suis fier de toi, et je ne connais personne capable de soigner si bien toute sortes de gens : « des enfants, des femmes, des grands hommes, des petits hommes, des très intelligents et des cons... c'est drôle les cons, ça repose...c'est comme le feuillage au milieu des roses. »

Nanou, Thierry et Charlotte

Vous m'avez fait une très belle place dans votre maison et dans votre cœur. Je vous en suis éternellement reconnaissant. Je pense fort à vous aujourd'hui.

“La médecine a fait de tels progrès que plus personne n'est en bonne santé”

Aldous Huxley

Étude du lien entre la perfusion cérébrale en SPECT et les différentes dimensions cliniques de la schizophrénie

| | |
|---|-----------|
| 1. Introduction | 2 |
| 2. Matériel et méthode | 3 |
| 2.1. Population de l'étude..... | 3 |
| 2.2. Procédure d'imagerie et analyse des données..... | 4 |
| 2.3. Recueil de données | 5 |
| 2.4. Analyses statistiques..... | 7 |
| 3. Résultats | 8 |
| 3.1. Caractéristiques de la population..... | 8 |
| 3.2. Profil de perfusion cérébrale..... | 9 |
| 3.3. Scores PANSS..... | 10 |
| 3.4. Liens entre le profil perfusionnel et le statut symptomatique (en rémission/non rémission) | 11 |
| 4. Discussion | 13 |
| 5. Conclusion..... | 18 |
| 6. Bibliographie..... | 19 |
| 7. Annexes | 23 |

1. Introduction

La schizophrénie est une affection fréquente, considérée comme l'une des dix maladies entraînant le plus d'invalidité (1). Pendant de nombreuses années, l'approche catégorielle en sous-type, héritée de la tradition « Kraepelinienne » a été largement utilisée pour classer la schizophrénie et a prévalu dans le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Cette approche avait le mérite de proposer des critères clairs et un système diagnostique à plusieurs axes. Mais dans la majorité des cas, le déclenchement, les symptômes et l'évolution de la schizophrénie sont hétérogènes, rendant l'approche catégorielle insatisfaisante (2).

Si ce mode de classification a été gardé jusqu'au DSM-IV (3), le DSM-5 (4) a marqué un tournant en envisageant une approche dimensionnelle des symptômes (5–7).

Depuis plusieurs dizaines d'années en psychiatrie, l'intérêt s'est porté sur l'identification de marqueurs neurobiologiques diagnostics et pronostics à l'aide de différentes techniques d'imagerie. La possibilité d'une nosographie psychiatrique s'appuyant sur des données de neuroimagerie (8) a vu le jour (9).

Ce type de recherche propose d'appréhender les domaines psychopathologiques à la lumière des découvertes neuroscientifiques récentes sur le fonctionnement de différentes aires cérébrales (10).

A la suite de l'étude pionnière de Ingvar et Franzén (11), plusieurs études en SPECT (Single photon emission computed tomography) ont retrouvé une hypofrontalité chez les patients atteints de schizophrénie. Ces résultats restent controversés (12). En effet, si certaines études ont montré qu'une hypofrontalité est fréquemment associée aux symptômes négatifs de schizophrénie et à une présentation déficitaire (13,14), d'autres études ont montré qu'une augmentation de la perfusion préfrontale gauche était corrélée aux symptômes positifs (15) et qu'on retrouvait une hyperfrontalité relative chez des patients traités par clozapine (16) ou chez les patients atteints de catatonie (17).

Une étude publiée dans *The Lancet* montre que les symptômes positifs peuvent être à la fois associés à une hyperfrontalité et une hypofrontalité (18) chez des patients atteints de schizophrénie en phase active, non traités.

Par ailleurs, les patients atteints de schizophrénie présenteraient aussi des modifications de perfusion au niveau des noyaux gris centraux : certains auraient un métabolisme augmenté (19) et d'autres diminué (20), une hypoperfusion temporale à prédominance gauche avec une hypoperfusion frontale ipsilatérale (21). On retrouve une hyperperfusion de l'aire visuelle ou auditive primaire lors de la survenue d'hallucination visuelle ou auditive respectivement (22).

Le but de notre travail au sein d'une large cohorte de patients est d'étudier les relations entre l'hypo/hyper-perfusion SPECT cérébrale et les différentes dimensions cliniques de la schizophrénie.

2. Matériel et méthode

2.1. Population de l'étude

Les données d'un groupe de 189 patients suivis à l'hôpital de jour du centre hospitalo-universitaire de Marseille pendant une période de 5 ans, de mars 2010 à mars 2015 ont été collectées rétrospectivement.

Les patients avaient eu une évaluation clinique complétée par un bilan biologique et des examens de neuroimagerie (incluant un électroencéphalogramme pour éliminer un diagnostic différentiel d'épilepsie et pour contrôler la tolérance des antipsychotiques ; une IRM cérébrale et un SPECT cérébral) afin de confirmer le diagnostic, la sévérité de la pathologie et de rechercher des comorbidités. Le débit sanguin cérébral SPECT étant intéressant pour définir le statut pathologique du patient et exclure d'autres troubles.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge moyen 18–60 ans, diagnostic de schizophrénie selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ème édition (DSM-IV-TR) obtenu au cours d'un entretien semi-structuré effectué grâce à la SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) (23) par un médecin expérimenté, prise d'antipsychotique stable depuis au moins 3 mois, et le français comme langue maternelle.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : autres diagnostics que schizophrénie de l'axe I du DSM-IV-TR dont le diagnostic de schizophrénie dysthymique, une pathologie organique intercurrente grave, un retard mental, une pathologie neurologique ou neurodégénérative, un antécédent de traumatisme crânien, une anomalie morphologique cérébrale (atrophie cérébrale significative, malformation, dysmorphie, lésion avec séquelle neurologique). Le recueil des données a été approuvé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n° 2019-44). L'étude a été réalisée en accord avec la Déclaration d'Helsinki et les recommandations françaises de bonne pratique (24). Tous les patients ont été informés de l'étude et ont donné leur consentement écrit après un entretien structuré et standardisé.

2.2. Procédure d'imagerie et analyse des données

Nous avons effectué des SPECT cérébrales chez tous les participants en utilisant la même caméra dans les mêmes conditions. Cette intervention a eu lieu le même jour que l'évaluation clinique. Les participants ont reçu une injection de 740 MBq de ^{99m}Tc -ECD et se sont reposés pendant 1 heure dans un environnement calme, les yeux fermés. L'absorption du ^{99m}Tc -ECD par le cerveau se termine 2 à 5 minutes après l'injection, après quoi la concentration reste stable pendant des heures. L'acquisition d'images de tomographie par émission monophotonique a été réalisée à l'aide d'une gamma-caméra rotative à deux têtes (E.cam ; Siemens) équipée d'un collimateur à faisceau en éventail. Trente-deux projections de 40 secondes par participant ont été recueillies en format 128x128. La reconstruction tomographique tridimensionnelle a été réalisée à l'aide d'un algorithme de rétro-projection filtrée.

2.3. Recueil de données

1- Caractéristiques socio-démographiques : l'âge, le sexe, le niveau socio-éducatif et le statut professionnel ont été recueillis.

2- Caractéristiques cliniques : La durée moyenne des troubles, l'évaluation des symptômes psychotiques par la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (25) et par sa version à 5 facteurs PANSS-5 (26) ont été recueillis par un médecin psychiatre formé à la passation d'échelle diagnostique.

3- L'information relative aux traitements : La prise de traitements antipsychotiques (antipsychotiques typique ou atypique) ainsi que la dose reçue exprimée en équivalent chlorpromazine (en mg par jour), calculée selon la méthode de Gardner et al. (27) était renseignée.

4- Le profil de perfusion cérébrale en SPECT : le recueil se faisait à partir de l'étude des compte-rendu d'imagerie de chaque patient. Nous nous sommes centrés sur 7 régions d'intérêt, dont les altérations revenaient majoritairement dans les compte-rendu : les cortex frontal, temporal, pariétal, occipital, cingulaire antérieur, insulo-operculaire, et le carrefour postérieur. Le travail consistait à décrire la qualité de la perfusion (hypoperfusion, hyperperfusion, perfusion normale) dans chacune de ces régions lorsqu'elles figuraient sur le compte-rendu. Le profil était qualifié d'hypoperfusion ou hyperperfusion, lorsqu'une de ces régions cérébrales était anormalement perfusée. La présence d'une zone hypoperfusée et d'une autre zone hyperperfusée sur le même examen était qualifiée de profil de perfusion mixte. L'absence d'hypoperfusion ou d'hyperperfusion était qualifiée de perfusion normale. La présence d'hypoperfusion associée ou non à des hyperperfusions était appelée hypoperfusion totale. La présence d'hyperperfusion associée ou non à des hypoperfusions était qualifiée d'hyperperfusion totale. La présence d'hypoperfusion ou d'hyperperfusion exclusive était qualifiée d'hypoperfusion pure ou d'hyperperfusion pure, respectivement.

La PANSS (positive and negative syndrome scale) (25) est une échelle diagnostique qui permet l'évaluation de symptômes chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement la schizophrénie. Elle évalue les symptômes de trois dimensions principales : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items). Une version à 5 dimensions (PANSS-5) a également été validée (26). Elle comporte une dimension positive incluant les items (P1, P3, P5, P6, G9), une dimension négative (N1, N2, N3, N4, N6, G7, G16), une dimension excitation/hostilité (P4, P7, G8, G14), une dimension dépressive (G1, G2, G3, G4, G6) et une dimension cognitive (P2, N5, N7, G5, G10, G11, G12, G13, G15).

La sévérité de la symptomatologie peut être mesurée (de 1 : absent à 7 : sévère) de façon reproductible à différents stades de la maladie. Jusqu'à très récemment, la schizophrénie était considérée comme un trouble chronique avec peu de chance de guérison ou de rémission. Afin de pouvoir quantifier objectivement la présence d'une rémission, *the remission criteria schizophrenic group* (RCSG) a identifié des seuils cliniques de rémission pour certains items de la PANSS (28). Plusieurs domaines susceptibles de conditionner le cours de la maladie ont été retenus et certains symptômes de la PANSS considérés comme critères de rémission si leur score était faible ou nul (\leq à 3).

En nous appuyant sur le travail du RCSG, nous avons repris les critères consensuels de rémission clinique. Les 8 critères retenus étaient les items P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5 et G9 de la PANSS. Les critères de rémission étaient définis en utilisant un seuil de sévérité.

Pris individuellement, un score \leq 3 à l'item permettait de considérer le symptôme en rémission et un score $>$ 3 à l'item permettait de qualifier le symptôme « non en rémission », « en phase active ».

Pris ensemble ces critères étaient capables d'apprécier l'état clinique du patient dans plusieurs dimensions psychopathologiques :

- Dimension distortion de la réalité (P1, P3, G9) – idées délirantes, hallucinations, contenu inhabituel de la pensée
- Dimension désorganisation (P2, G5) - discours désorganisé, comportement désorganisé
- Dimension symptômes négatifs (N1, N4, N6) - symptômes négatifs

Si l'ensemble des items d'une dimension était ≤ 3 , le patient était considéré en rémission dans cette dimension psychopathologique. Si l'un au moins des items était > 3 , le patient n'était pas en rémission pour la dimension en question.

2.4. Analyses statistiques

Nous avons utilisé le logiciel statistique IBM SPSS version 20. Nous avons réalisé une analyse univariée à l'aide d'un test non paramétrique (Khi-deux de Pearson). Le seuil de significativité retenu était $p < 0,05$. Les données ont été exprimées en proportion ou en moyenne (M) et en écart-type (DS).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

| Caractéristiques de la population | Population N = 189 | Moyenne(+/-DS) |
|--|------------------------------------|-----------------|
| Caractéristiques socio-démographiques | | |
| Age - M (DS) | | 35,48 (10,22) |
| Sexe - N (%) | Femme | 50 (26%) |
| | Homme | 139 (74%) |
| Niveau d'étude - N (%) | Niveau < Bac | 79 (42%) |
| | Niveau > Bac | 110 (58%) |
| Statut Professionnel - N (%) | En activité | 23 (12%) |
| | Sans emploi | 148 (78%) |
| | Non renseigné | 18 (9,5%) |
| Caractéristiques cliniques | | |
| Durée de la maladie - M (DS) | | 12,66 (8,51) |
| PANSS - M (DS) | Score Positif | 15,71 (6,43) |
| | Score Négatif | 21,11 (7,03) |
| | Score Général | 37,44 (10,51) |
| | Score Total | 74,27 (20,89) |
| PANSS-5 - M (DS) | Dimension 1 (Positive) | 12,40 (6,02) |
| | Dimension 2 (Négative) | 21,64 (7,78) |
| | Dimension 3 (Excitation/hostilité) | 6,40 (2,86) |
| | Dimension 4 (Dépressive) | 11,62 (4,82) |
| | Dimension 5 (Cognitive) | 22,21 (7,33) |
| Equivalent chlorpromazine - N (DS) | | 862,96 (775,81) |
| AP typique - N (%) | Présence d'AP typique | 35 (19%) |
| | Absence d'AP typique | 154 (81%) |
| AP atypique - N (%) | Présence d'AP atypique | 172 (91%) |
| | Absence d'AP atypique | 17 (9%) |

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques de la population sont présentées dans le *tableau 1*. Sur l'ensemble de la population étudiée, 110 patients, soit 58,2% avait un niveau d'études supérieur, c'est-à-dire supérieur au bac. Seuls 23 patients (12,17%) exerçaient une activité professionnelle au moment du recueil, 148 (78,3%) étaient sans emploi et 18 (9,5%) n'avaient pas renseigné leur statut professionnel.

La dose d'équivalent chlorpromazine était de 862,96 (\pm 775,81) milligrammes par jour ; 172 patients (91%) étaient traités par antipsychotiques atypiques (AP). 35 patients (19%) étaient traités par antipsychotiques de 1ère génération de façon exclusive ou associée à un antipsychotique atypique.

3.2. Profil de perfusion cérébrale

| Données de SPECT | Profils | N (%) |
|---------------------------|---|-------------|
| Perfusion Normale | Perfusion normale | 3 (2%) |
| | Absence de Perfusion normale | 186 (98%) |
| Hypoperfusion totale | Hypoperfusion totale | 168 (88,9%) |
| | Absence d'hypoperfusion totale | 21 (11,1%) |
| Hypoperfusion pure | Hypoperfusion pure | 134 (70,9%) |
| | Absence d'hypoperfusion pure | 55 (29,1%) |
| Hyperperfusion totale | Hyperperfusion totale | 52 (27,5%) |
| | Absence d'hyperperfusion totale | 137 (72,5%) |
| Hyperperfusion | Hyperperfusion pure | 18 (9,5%) |
| | Absence d'hyperperfusion | 171 (90,5%) |
| Profil de Perfusion mixte | Association d'hypoperfusion et d'hyperperfusion | 34 (18%) |
| | Absence d'association d'hypoperfusion et d'hyperperfusion | 155 (82%) |

Tableau 2 : Données de SPECT

Les données de SPECT sont recensées dans le *tableau 2*. Un débit sanguin cérébral altéré était retrouvé chez 186 patients (98%) et seuls 3 patients présentaient une perfusion normale (2%). On retrouvait la présence d'hypoperfusion totale chez 168 patients (88,9%) et 134 patients (70,9%) présentaient des hypoperfusions pures, c'est-à-dire non associées à une hyperperfusion. On retrouvait une absence d'hyperperfusion totale chez 137 patients (72,5%), et une absence d'hyperperfusion pure chez 171 patients (90,5%). 155 patients (82%) présentaient une absence de profil de perfusion mixte.

3.3. Scores PANSS

Le score total de PANSS était de 74,3 (+/- 20,886). Le score positif moyen était de 15,7 (+/- 6,427), le score négatif de 21,1 (+/- 7,027) et le score général de 37,4 (+/- 10,508).

- Répartition des patients dans les différentes dimensions cliniques :
 - Dimension distorsion de la réalité : autant de patients en phase active, 94 (49,7%) qu'en phase de rémission 95 (50,3%).
 - Dimension désorganisation : 128 patients en rémission (67,7%) et seulement 61 patients en phase active (32,3%).
 - Dimension négative : 129 patients en phase active (68,3%) contre 60 patients en rémission (31,7%).
- Répartition des critères diagnostics du DSM-IV au sein de la population :
 - Idées délirantes (P1, G9) : 109 patients en rémission (57,7%) contre 80 patients en phase active (42,3%).
 - Hallucinations (P3) : 136 patients en rémission (72%) et 53 patients en phase active (28%)
 - Discours désorganisé (P2) : 135 patients en rémission (71,4%) et 54 en phase active (28,6%).
 - Comportement désorganisé (G5) : 171 patients en rémission (90,5%) contre 18 patients en phase active (9,5%).
 - Symptômes négatifs (N1, N4, N6) : 129 patients en phase active (68,3%) et 60 en rémission (31,7%).
- Répartition des patients dans les dimensions de la PANSS-5 :
 - Dimension positive : 84 (44,4%) en rémission, 105 (55,6%) en phase active.
 - Dimension négative : 45 (23,8%) en rémission, 144 (76,2%) en phase active.
 - Dimension excitation : 160 (84,7%) en rémission, 29 (15,3%) en phase active.
 - Dimension dépressive : 95 (50,3%) en rémission, 94 (49,7%) en phase active.
 - Dimension cognitive : 74 (39,2%) en rémission et 115 (60,8%) en phase active.

3.4. Liens entre le profil perfusionnel et le statut symptomatique (en rémission/non rémission)

| Profil perfusionnel | Symptômes / Dimensions | p | p < 0,05 |
|---|--------------------------------------|-----------|----------|
| Hypoperfusion totale | - | - | - |
| Hypoperfusion pure (sans hyperperfusion) | - | - | - |
| Hyperperfusion totale | Contenu inhabituel de la pensée (G9) | p = 0,053 | - |
| | Dimension distortion de la réalité | p = 0,046 | * |
| | Dimension idées délirantes | p = 0,048 | * |
| | Dimension positive | p = 0,020 | * |
| Hyperperfusion pure (sans hypoperfusion) | - | - | - |
| Perfusion normale | - | - | - |
| Profil de perfusion mixte (hypoperfusion avec hyperperfusion) | Contenu inhabituel de la pensée (G9) | p = 0,032 | * |
| | Dimension distortion de la réalité | p = 0,054 | - |
| | Dimension idées délirantes | p = 0,032 | * |
| | Dimension positive | p = 0,020 | * |
| | Dimension excitation | p = 0,047 | * |
| | Dimension dépressive | p = 0,021 | * |

Tableau 3 : Principaux résultats

Se référer au *tableau 3*. La présence d'un profil d'hypoperfusion totale n'était pas associée de façon significative avec une quelconque dimension.

De même, la présence d'un profil d'hypoperfusion pure n'était pas associée significativement à une dimension en particulier.

La présence d'un profil d'hyperperfusion totale était en revanche associée à :

- Une symptomatologie active dans la dimension distortion de la réalité (chi2 = 3,998, ddl = 1, p = 0,046) : 32 patients (61,5%) étaient actifs alors que seulement 62 (45.2%) étaient actifs dans le groupe absence d'hyperperfusion totale.
- Une symptomatologie active dans la dimension idées délirantes (chi2 = 3,899, ddl = 1, p = 0,048) 28 patients (53.8%) étaient actifs alors qu'ils étaient seulement 52 (38%) dans le groupe absence d'hyperperfusion totale.

- Une symptomatologie active dans la dimension positive de la PANSS-5 ($\chi^2 = 5,433$, ddl = 1, $p = 0,020$) : 36 patients (69.2%) étaient actifs alors qu'ils étaient 69 (50%) dans le groupe absence d'hyperperfusion totale.

La présence d'un profil d'hyperperfusion pure n'était cependant pas associé à une quelconque dimension. La présence d'un profil de perfusion normal n'était pas non plus associée à une dimension.

En revanche, la présence d'un profil de perfusion mixte était associée de façon statistiquement significative avec :

- Une symptomatologie active pour l'item G9 « contenu inhabituel de pensée » ($\chi^2 = 4,618$, ddl = 1, $p = 0,032$) : 14 patients (41%) étaient en phase active alors qu'ils étaient 36 (23%) dans le groupe de perfusion non mixte.
- Une symptomatologie active pour la dimension idées délirantes ($\chi^2 = 4,621$, ddl = 1, $p = 0,032$) : 20 patients (59%) étaient actifs, alors qu'ils étaient 60 dans le groupe sans perfusion mixte (39%).
- Une symptomatologie active pour la dimension positive ($\chi^2 = 5,424$, ddl = 1, $p = 0,020$) : il y avait 25 patients actifs (74%) pour 80 patients actifs (52%) dans le groupe sans perfusion mixte.
- Une symptomatologie active pour la dimension excitation ($\chi^2 = 3,951$, ddl = 1, $p = 0,047$) : 9 patients étaient actifs (26%) alors que seulement 20 (13%) l'étaient dans le groupe sans perfusion mixte.
- Une symptomatologie active pour la dimension dépressive ($\chi^2 = 5,320$, ddl = 1, $p = 0,021$) : 23 patients actifs (68%) contre 71 (46%) dans le groupe sans perfusion mixte.

4. Discussion

A notre connaissance, il s'agit de la 1^{ère} étude qui met en lien une approche dimensionnelle de la schizophrénie et le profil perfusionnel cérébral global de patients évalué en SPECT.

Dans la population, la durée moyenne des troubles de 12,7 ans montre que les patients souffrent d'une pathologie chronique. La grande majorité des patients 186 (98%) présentait un débit sanguin cérébral altéré, ce qui confirme la présence de modifications de perfusion dans une population de patients atteints de schizophrénie, chroniques, traités(29).

Compte-tenu du recrutement de patient chroniques, globalement en rémission, on aurait pu s'attendre à une proportion élevée de perfusion cérébrale normale ou normalisée (30), mais il ressort que les hypoperfusions pures concernant 134 patients (70,9%) restent de loin majoritaires, suivies par les perfusions mixtes (34 patients, soit 18%), puis des hyperperfusions pures (18 patients : 9,5%), les perfusions normales ne représentant que 3 patients soit 2%.

Comme précédemment cité, les régions où la perfusion cérébrale était anormale étaient les cortex frontal, temporal, pariétal, occipital, cingulaire antérieur, insulo-operculaire et le carrefour postérieur. Chacune de ces régions est connue pour être associée à la schizophrénie (31–34).

Ces altérations sont hétérogènes, étendues, et il ne ressort pas de profil prédominant, récurrent dans une population de patients pourtant sélectionnés pour un même diagnostic, ce qui confirme l'hétérogénéité clinico-radiologique de la schizophrénie.

Notre étude montre que le profil perfusionnel prédominant est un profil d'hypoperfusion, ce qui est en accord avec la majorité des études, qui retrouvent une hypoperfusion chez les patients schizophrènes chroniques(11,35). Et selon l'analyse de Kanahara et al. (36), lorsqu'on compare le DSC de patients à différents stades de la maladie, il semble que l'hypofrontalité retrouvée chez les patients schizophrènes en phase aiguë aurait tendance à s'étendre chez les patients chroniques, touchant non seulement les cortex préfrontal latéral et médial mais aussi le cortex pariétal inférieur ainsi que la partie postérieure du lobe temporal et le cuneus (face interne du lobe occipital).

La grande majorité des patients étaient en phase active dans la dimension négative. La dimension négative de la schizophrénie regroupe les symptômes en lien avec l'apathie (avolition, anhédonie, retrait social) et une réduction de l'expression (alogie et émoussement des affects). Les symptômes négatifs sont parfois présents précocement dans le cours de la maladie, ce qui altère grandement le pronostic fonctionnel et la qualité de vie (37,38). Les symptômes négatifs peuvent être dits « primaires », c'est-à-dire faisant partie intégrante de l'expression de la maladie ou secondaires, c'est-à-dire résultant des symptômes positifs, d'une dépression comorbide, des effets des antipsychotiques, de l'abus d'une substance ou d'un repli social.

Les symptômes négatifs sont traditionnellement associés au fonctionnement du cortex préfrontal ventrolatéral, du striatum ventral et du cortex cingulaire antérieur. Une diminution de la matière grise au niveau du cingulum pourrait être en cause (39). Dans une étude en IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle), la sévérité des symptômes était corrélée à des anomalies de connectivité et de morphologie du cortex cingulaire antérieur (40). Les symptômes négatifs et le retrait social ont été corrélés avec des perfusions diminuées du cortex cingulaire antérieur. Dans une récente étude, Levine et al. (41) suggèrent que la présence d'une symptomatologie négative prédominante est un obstacle majeure pour atteindre la rémission.

A l'inverse, la majorité de nos patients étaient en rémission dans la dimension désorganisation. Il pourrait s'agir d'un facteur plus optimiste, car, selon certains auteurs, la dimension désorganisation prédit un fonctionnement moins bon et serait associée inversement à la rémission (42).

Même si les profils de perfusion les plus représentés étaient l'hypoperfusion totale et l'hypoperfusion pure, aucune association significative n'a été retrouvée avec une dimension clinique.

En revanche, il semblerait que les dimensions distortion de la réalité, idées délirantes et dimension positive de la PANSS-5 soient associées à une hyperperfusion totale. Mais lorsque l'on s'intéresse uniquement aux hyperperfusions pures, cette association ne persiste pas, ce qui peut néanmoins être dû aux effectifs trop faibles dans ce groupe, ne nous permettant pas de conclure.

Ces résultats vont à l'encontre de la spécificité d'un profil perfusionnel (hypoperfusion ou hyperperfusion) pour un type de dimension psychopathologique (43). On retrouve en réalité souvent l'assemblage de régions hypoperfusées et de régions hyperperfusées (44).

Les symptômes sont rarement isolés (les hallucinations s'accompagnent volontiers de délire, la dépression d'éléments anxieux...). En reprenant le principe de Sabri et al. (18), certains symptômes composant une même dimension peuvent être accompagnés d'une hypoperfusion et d'autres symptômes de cette même dimension liés à une hyperperfusion.

Premièrement, il semblerait qu'un profil de perfusion mixte soit associé à une symptomatologie productive active : item G9 contenu inhabituel de pensée ($p = 0,032$), dimension idées délirantes ($p = 0,032$), dimension positive ($p = 0,020$).

Selon une méta-analyse menée par Goghari et al. (45) les symptômes positifs, notamment les idées de persécution, seraient associées au fonctionnement du cortex préfrontal médian, de l'amygdale, des régions hippocampiques et parahippocampiques en imagerie fonctionnelle d'activation. Le facteur hallucinatoire peut être expliqué par une augmentation du débit sanguin cérébral (DSC) dans la région temporale latérale droite et une diminution du DSC dans la région orbitale préfrontale gauche (46). Les hallucinations acoustico-verbales ont fait l'objet de plusieurs études dont Gruber et al. proposent une revue (47). En imagerie fonctionnelle on retrouve une hyperactivation du gyrus temporal supérieur lorsque les patients sont en train de vivre des phénomènes hallucinatoires. Cette activation d'une région associative auditive était associée à d'autres activations dans d'autres aires cérébrales comme l'augmentation d'activité dans l'aire de Broca, du cortex cingulaire antérieur, de l'hippocampe et de l'amygdale. En 2011, Jardri et al. (48) retrouvaient une augmentation de l'activité lors des hallucinations acoustico-verbales au niveau de l'aire de Broca, de l'insula antérieure, du gyrus précentral, du cortex operculaire frontal, des gyrus temporaux supérieur et moyen, du lobule pariétal inférieur, de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique, soit des aires impliquées dans la production et la perception du langage ainsi que la mémoire verbale.

Un trouble du contenu de la pensée était associé selon Erkworh et al. (49), à une perfusion augmentée (hyperperfusion) dans les régions frontales internes bilatérales et temporale supérieure gauche. Les idées de grandeur avec une hyperperfusion des régions temporales supérieures droites, les idées de méfiance et de persécution associées à une hypoperfusion des régions frontales internes bilatérales et les idées délirantes étaient en revanche plutôt associées à une hypoperfusion du cortex cingulaire antérieur (49).

Dans notre étude, un profil de perfusion mixte était aussi associé à une symptomatologie active dans la dimension dépressive ($p = 0,021$). Peu d'études se sont intéressées à l'expression neurobiologique de la dépression dans la schizophrénie. D'ailleurs, la distinction des symptômes dépressifs propres (aboulie, anhédonie) et des symptômes négatifs secondaires de schizophrénie sont souvent confondus, fondus. Les études SPECT de patients dépressifs non traités retrouvent des hypoperfusions dans les aires suivantes : cortex préfrontal, lobes temporaux, gyrus cingulaire, noyau caudé gauche (50). Les hypoperfusions préfrontales, limbiques et paralimbiques seraient retrouvées à la fois dans les dépressions unipolaires et bipolaires. Souvent, comme il existe une intrication entre les symptômes anxieux et la dépression, on peut retrouver une activité augmentée dans les ganglions de la base et les lobes frontaux. La sévérité de la dépression serait corrélée inversement au niveau de débit sanguin cérébral du cortex cingulaire gauche, du noyau lenticulaire (putamen et globus pallidus) et du gyrus parahippocampique, et directement corrélée à celui du cortex pariétal postéro-latéral droit. L'anxiété serait directement corrélée au cortex orbito-frontal antérolatéral droit, alors que les performances cognitives seraient corrélées au cortex orbito-frontal postéro-médial droit et le noyau lenticulaire gauche. Dans les épisodes dépressifs majeurs, la tristesse serait liée à une activité diminuée dans le cortex préfrontal et cingulaire dorsale, avec une activité augmentée dans l'aire préfrontale ventro-médiale et l'aire cingulaire ventrale (51). Le débit sanguin cérébral global serait corrélé de façon positive à l'anxiété (52).

Enfin, un profil de perfusion mixte était aussi associé significativement à la dimension excitation/hostilité ($p = 0,047$), ce qui rejoint les données de la littérature. Peu d'étude se sont intéressées à la dimension excitation en tant que telle mais ce qui pourrait s'en approcher le plus à notre sens est la dimension agressive de la pathologie. Ainsi certaines données PET (positron emission tomography) et de SPECT indiquent des déficits dans le cortex temporal et orbito-frontal chez des patients atteints de schizophrénie, violents. Certaines études d'IRMf ont retrouvé une corrélation négative entre un comportement violent et l'activité frontale et pariétale inférieure droite dans cette population (53).

Une autre étude intéressante est celle de Joyal et al. (54), qui ont utilisé l'IRMf pour comparer les patients « violents » souffrant de schizophrénie ayant une personnalité antisociale comorbide ou un trouble lié à l'abus de substance et des sujets contrôle, « non violents », sains. Les cortex frontaux basaux étaient moins bien activés chez les patients ayant un trouble de la personnalité ou un abus de substance comorbide que chez les patients non violents et sans maladie mentale. Chez ces mêmes patients, on retrouvait une activité augmentée dans le cortex frontal moteur, prémoteur et le cortex cingulaire antérieur que chez les patients atteints de schizophrénie simple.

Il est fort probable que le système de régulation du débit sanguin soit altéré (55) dans la schizophrénie. Ce qui expliquerait la variété de symptômes et des dimensions exprimées, en fonction du degré de désorganisation du système.

Il faut garder à l'esprit que notre étude contient certaines limites.

Le niveau de score PANSS total était en moyenne de 74,3. Il s'agit donc de patients peu sévères ou atténués, historiquement qualifiés de « résiduels », ce qui est cohérent avec le moment de leur passage à l'hôpital de jour. En effet, les patients qui ont été inclus dans la base de données de l'hôpital de jour sont en majorité des patients qui ont été suivi longtemps auparavant et qui se trouvent dans une impasse thérapeutique.

En ce sens la population d'étude pourrait souffrir d'un biais de recrutement : patients chroniques, résistants, à la symptomatologie atténuée mais persistante et déjà multi-traités. Des mécanismes de compensation peuvent avoir été mis en place. Aussi, les résultats retrouvés peuvent non pas être le reflet de la symptomatologie active mais le recrutement de circuit de compensation (56).

Concernant nos effectifs, l'absence de résultats statistiquement significatifs dans les groupes hypoperfusion pure et profil de perfusion normal pourrait être due à de trop faibles échantillons dans notre population.

De plus, il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective. Le choix des régions d'intérêt s'est fait arbitrairement et n'inclue pas les régions thalamiques et striatales, ce qui pourrait influencer les données concernant la symptomatologie, particulièrement dépressive, et la dimension excitation. Des modifications de perfusion dans ces zones étaient néanmoins rares et plutôt anecdotiques dans notre population.

En outre, les patients ont été étudiés en présence d'un traitement, avec parfois des doses conséquentes (équivalent chlorpromazine moyen de 863mg) : à ce titre, le traitement peut représenter un facteur de confusion de la perfusion observée. En effet, les traitements psychotropes auraient un effet à la fois sur le métabolisme cérébral et la structure (volume cortical). La revue de Goozée et al. (57) montre un impact préférentiellement localisé dans les régions frontales et dans les ganglions de la base, avec un impact différentiel selon le type de traitement (ganglions de la base pour les neuroleptiques classiques et régions frontales pour les atypiques).

Nos résultats montrent que l'absence de rémission dans certaines dimensions psychopathologiques de la schizophrénie est liée à un profil de perfusion mixte, plutôt qu'à un profil spécifique d'hypoperfusion ou d'hyperperfusion. Des études futures avec des cohortes plus importantes et une approche multimodale comme l'IRM anatomique, fonctionnelle et de connectivité sont nécessaires pour mieux comprendre la psychopathologie de la schizophrénie.

5. Conclusion

Cette étude retrouve un lien entre les dimensions psychopathologiques de la schizophrénie et le profil de perfusion cérébral évalué grâce au SPECT. Il semblerait que certaines dimensions (délirante, positive, excitation, dépressive) soient associées à un profil de perfusion mixte (débit sanguin cérébral global associant des hypoperfusions et des hyperperfusions), chez des patients atteints de schizophrénie, non en rémission. Bien que des études ultérieures restent nécessaires, ces résultats vont dans le sens d'un intérêt de la neuroimagerie dans l'évaluation et le suivi des patients atteints de schizophrénie.

6. Bibliographie

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. nov 2013;382(9904):1575- 86.
2. Jablensky A. Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry*. févr 2016;15(1):26- 31.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) [Internet]. 4^e éd. Vol. 1. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2000 [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.psychiatryonline.com/resourceTOC.aspx?resourceID=1>
4. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association., DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556>
5. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. oct 2013;150(1):3- 10.
6. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *The Lancet*. août 2009;374(9690):635- 45.
7. Potuzak M, Ravichandran C, Lewandowski KE, Ongür D, Cohen BM. Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry*. nov 2012;53(8):1118- 29.
8. Arbabshirani MR, Plis S, Sui J, Calhoun VD. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. *Neuroimage*. 15 2017;145(Pt B):137- 65.
9. Cabral C, Kambeitz-Ilankovic L, Kambeitz J, Calhoun VD, Dwyer DB, von Salder S, et al. Classifying Schizophrenia Using Multimodal Multivariate Pattern Recognition Analysis: Evaluating the Impact of Individual Clinical Profiles on the Neurodiagnostic Performance. *Schizophr Bull*. 2016;42 Suppl 1:S110-117.
10. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. déc 2013;11(1):126.
11. Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1974;50(4):425- 62.
12. Ebmeier KP, Blackwood DH, Murray C, Souza V, Walker M, Dougall N, et al. Single-photon emission computed tomography with 99mTc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1 avr 1993;33(7):487- 95.
13. Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, et al. Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. *Schizophr Res*. févr 2013;143(2- 3):246- 52.
14. Zhao J, He X, Liu Z, Yang D. The effects of clozapine on cognitive function and regional cerebral blood flow in the negative symptom profile schizophrenia. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36(2):171- 81.

15. Moreno-Iñiguez M, Ortuño F, Arbizu J, Millán M, Soutullo C, Cervera-Enguix S. Regional cerebral blood flow SPECT study, at rest and during Wisconsin Card Sorting Test (WCST) performance, in schizophrenia naive patients or treated with atypical neuroleptics. *Actas Esp Psiquiatr.* déc 2005;33(6):343- 51.
16. Ertugrul A, Volkan-Salanci B, Basar K, Karli Oguz K, Demir B, Ergun EL, et al. The effect of clozapine on regional cerebral blood flow and brain metabolite ratios in schizophrenia: relationship with treatment response. *Psychiatry Res.* 30 nov 2009;174(2):121- 9.
17. Tsujino N, Nemoto T, Yamaguchi T, Katagiri N, Tohgi N, Ikeda R, et al. Cerebral blood flow changes in very-late-onset schizophrenia-like psychosis with catatonia before and after successful treatment. *Psychiatry Clin Neurosci.* oct 2011;65(6):600- 3.
18. Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *The Lancet.* juin 1997;349(9067):1735- 9.
19. Wolkin A, Jaeger J, Brodie JD, Wolf AP, Fowler J, Rotrosen J, et al. Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry.* mai 1985;142(5):564- 71.
20. Sheppard G, Gruzelier J, Manchanda R, Hirsch SR, Wise R, Frackowiak R, et al. 15O positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet.* 24 déc 1983;2(8365- 66):1448- 52.
21. Woods SW. Regional cerebral blood flow imaging with SPECT in psychiatric disease: focus on schizophrenia, anxiety disorders, and substance abuse. *J Clin Psychiatry.* nov 1992;53 Suppl:20- 5.
22. Musalek M, Podreka I, Walter H, Suess E, Passweg V, Nutzinger D, et al. Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with 99m-Tc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiatry.* févr 1989;30(1):99- 108.
23. Kübler U. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). In: Gellman MD, Turner JR, éditeurs. *Encyclopedia of Behavioral Medicine* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cité 21 juin 2019]. p. 1919- 20. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1005-9_66
24. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 27 nov 2013;310(20):2191.
25. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261- 76.
26. Lançon C, Auquier P, Nayt G, Reine G. Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res.* 5 mai 2000;42(3):231- 9.
27. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry.* juin 2010;167(6):686- 93.
28. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry.* mars 2005;162(3):441- 9.

29. Gordon E, Barry RJ, Anderson J, Fawdry R, Yong C, Grunewald S, et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) measures of brain function in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. sept 1994;28(3):446- 52.
30. Sharafi M. Comparison of Classical and Clozapine Treatment on Schizophrenia Using Positive and Negative Syndrome Scale of Schizophrenia (PANSS) and SPECT Imaging. *Int J Med Sci*. 2005;2(2):79- 86.
31. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry*. févr 2001;158(2):234- 43.
32. Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM, McGuire PK. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res*. 4 janv 1999;35(1):1- 14.
33. Fornito A, Yücel M, Dean B, Wood SJ, Pantelis C. Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophr Bull*. sept 2009;35(5):973- 93.
34. Bitsch F, Berger P, Nagels A, Falkenberg I, Straube B. Impaired Right Temporoparietal Junction-Hippocampus Connectivity in Schizophrenia and Its Relevance for Generating Representations of Other Minds. *Schizophr Bull*. 18 juin 2019;45(4):934- 45.
35. Ingvar DH, Franzén G. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*. 21 déc 1974;2(7895):1484- 6.
36. Kanahara N, Shimizu E, Sekine Y, Uchida Y, Shibuya T, Yamanaka H, et al. Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia?: a cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 avr 2009;33(3):410- 5.
37. Katschnig H. Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;(407):33- 7.
38. Azaiez C, Millier A, Lançon C, Clay E, Auquier P, Llorca P-M, et al. Health related quality of life in patients having schizophrenia negative symptoms – a systematic review. *Journal of Market Access & Health Policy*. janv 2018;6(1):1517573.
39. Bersani FS, Minichino A, Fojanesi M, Gallo M, Maglio G, Valeriani G, et al. Cingulate Cortex in Schizophrenia: its relation with negative symptoms and psychotic onset. A review study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. nov 2014;18(22):3354- 67.
40. Yan H, Tian L, Yan J, Sun W, Liu Q, Zhang Y-B, et al. Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e45659.
41. Levine SZ, Leucht S. Attaining and sustaining remission of predominant negative symptoms. *Schizophr Res*. janv 2013;143(1):60- 4.
42. Ortiz BB, Gadelha A, Higuchi CH, Noto C, Medeiros D, Pitta JC do N, et al. Disorganized Symptoms Predicted Worse Functioning Outcome in Schizophrenia Patients with Established Illness. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. sept 2017;11(3):151- 5.

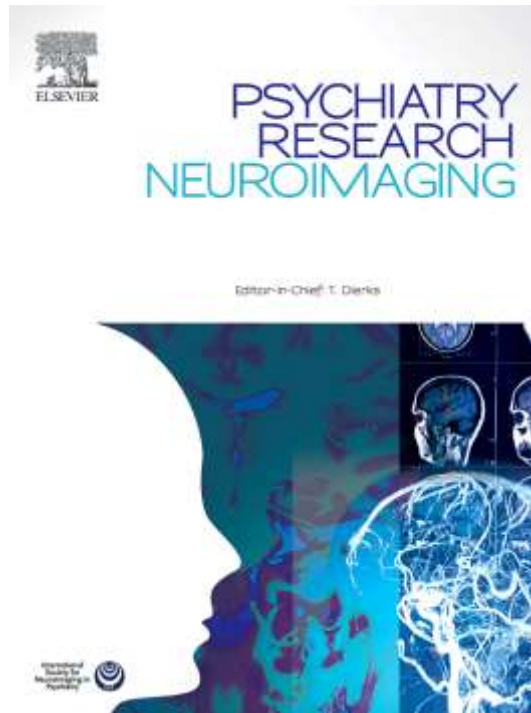
43. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ. Patterns of Cerebral Blood Flow in Schizophrenia. *Br J Psychiatry*. févr 1992;160(2):179- 86.
44. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med*. avr 1992;85(4):224- 7.
45. Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev*. mars 2010;34(3):468- 86.
46. Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N, Higashima M, Yamaguchi N, Koshino Y, et al. Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia: relevance to symptom structures. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. mai 1996;67(1):49- 58.
47. Gruber O, Chadha Santucci A, Aach H. Magnetic resonance imaging in studying schizophrenia, negative symptoms, and the glutamate system. *Front Psychiatry*. 2014;5:32.
48. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry*. janv 2011;168(1):73- 81.
49. Erkwow R, Sabri O, Willmes K, Steinmeyer EM, Büll U, Saß H. Active and remitted schizophrenia: psychopathological and regional cerebral blood flow findings. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. févr 1999;90(1):17- 30.
50. Van Heertum RL, O'Connell RA. Functional brain imaging in the evaluation of psychiatric illness. *Semin Nucl Med*. janv 1991;21(1):24- 39.
51. Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena S. Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry*. avr 2001;6(2):102- 12.
52. Lucey JV, Costa DC, Adshead G, Deahl M, Busatto G, Gacinovic S, et al. Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPET). *Br J Psychiatry*. oct 1997;171:346- 50.
53. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull*. sept 2011;37(5):913- 20.
54. Joyal CC, Putkonen A, Mancini-Marïe A, Hodgins S, Kononen M, Boulay L, et al. Violent persons with schizophrenia and comorbid disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res*. mars 2007;91(1-3):97- 102.
55. Ku H-L, Wang J-K, Lee H-C, Lane TJ, Liu I-C, Chen Y-C, et al. Cerebral blood flow autoregulation is impaired in schizophrenia: A pilot study. *Schizophrenia Research*. oct 2017;188:63- 7.
56. Tan H-Y, Callicott JH, Weinberger DR. Dysfunctional and Compensatory Prefrontal Cortical Systems, Genes and the Pathogenesis of Schizophrenia. *Cerebral Cortex*. 1 sept 2007;17(suppl 1):i171- 81.
57. Goozée R, Handley R, Kempton MJ, Dazzan P. A systematic review and meta-analysis of the effects of antipsychotic medications on regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia: association with response to treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. juin 2014;43:118- 36.

Annexes

6.1. Annexe 1: Article version originale

L'article est soumis dans la revue scientifique *Psychiatry Research : Neuroimaging*.

L'article, est actuellement en cours d'évaluation par le comité éditorial.



Manuscript Details

| | |
|--------------------------|--|
| Manuscript number | PSYN_2019_202 |
| Title | Relationships between brain SPECT hypo/hyperperfusion and clinical dimensions in schizophrenia |
| Article type | Full Length Article |

Abstract

Schizophrenia has been associated with disturbances in brain activity, whose exact nature is not yet fully understood. Measuring correlations between brain perfusion with SPECT and clinical symptoms is available as a routine practice, yet seldom used. Previous studies in schizophrenia explored mainly correlations with positive symptoms, or specific regions. Less has been done regarding relationship between brain SPECT hypo/hyperperfusion and the different clinical dimensions in schizophrenia. A hundred and eighty-nine patients with chronic schizophrenia underwent both brain SPECT and PANSS evaluation (PANSS and five-model factor PANSS). The association between whole brain perfusion and psychopathological dimensions was studied. The procedure enabled us to link certain clinical dimensions to brain perfusion. Schizophrenia patients with unremitted symptomatology exhibited co-existing patterns of increased perfusion and decreased perfusion, compared to remitted patients.

| | |
|---|--|
| Keywords | Schizophrenia; SPECT; Remission; PANSS; Dimensions |
| Corresponding Author | Simon Dircks |
| Corresponding Author's Institution | APHM |

Relationships between brain SPECT hypo/hyperperfusion and clinical dimensions in schizophrenia

Simon Dircks^{a*}, Catherine Faget-Agius^a, Anderson Loundou^b, Laurent Boyer^b, Christophe Lançon^a, Eric Guedj^c

^aDircks, Faget-Agius, Lançon - Hôpital Sainte Marguerite, Département de psychiatrie, Marseille, France

^bBoyer, Loundou - Hôpital de la Timone, Département de santé publique, Marseille, France

^cDepartment of Nuclear Medicine, CHU Timone, AP-HM, Marseille, France

Aix Marseille Université, CNRS, Centrale Marseille, Institut Fresnel, Marseille, France

CERIMED, Aix-Marseille Université, Marseille, France

Corresponding author: Simon DIRCKS simon.dircks@ap-hm.fr

Introduction

Schizophrenia is a frequent condition, considered as one of the ten most disabling diseases (Whiteford et al., 2013). For many years, the subtype categorical approach, inherited from the "Kraepelinian" tradition, has been widely used to classify schizophrenia and has prevailed in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). This approach had the advantage of proposing clear criteria and a multi-axial diagnostic system. But in the majority of cases, the onset, the symptoms and the course of schizophrenia are heterogeneous, making the categorical approach unsatisfactory (Jablensky, 2016). While this classification mode has been maintained up to DSM-IV (Bell, 1994), DSM-5 (Publishing, 2015) has marked a shift by considering a dimensional approach to symptoms (Potuzak et al., 2012; Tandon et al., 2013; van Os and Kapur, 2009).

For several decades in psychiatry, interest has been focused on the identification of neurobiological diagnostic and prognostic markers using different imaging techniques. The possibility of a psychiatric nosography based on neuroimaging data (Arbabshirani et al., 2017) has emerged (Cabral et al., 2016). This type of research proposes to understand psychopathological fields in the light of recent neuroscientific discoveries on the functioning of different brain areas (Cuthbert and Insel, 2013).

Following a pioneering study (Ingvar and Franzén, 1974a), several studies in SPECT (Single photon emission computed tomography) have found hypofrontality in patients with schizophrenia. These results remain controversial (Ebmeier et al., 1993). While some studies have shown that hypofrontality is indeed frequently associated with negative symptoms of schizophrenia, and deficit forms (Kanahara et al., 2013; Zhao et al., 2006), other studies have shown that an increase in left prefrontal perfusion was correlated with positive symptoms (Moreno-Iñiguez et al., 2005) and that relative hyperfrontality was found in patients treated with clozapine (Ertugrul et al., 2009) or in patients with catatonic features (Tsujino et al., 2011). A study published in *The Lancet* shows that positive symptoms can be associated with both hyperfrontality and hypofrontality (Sabri et al., 1997) in untreated patients with active schizophrenia.

On the other hand, patients with schizophrenia also exhibit brain perfusion changes in basal ganglia : some had increased metabolism (Wolkin et al., 1985), and others showed decreased metabolism (Sheppard et al., 1983), and temporal lobe hypoperfusion (mainly in the left side) with ipsilateral frontal lobe hypoperfusion (Woods, 1992). Finally, hyperperfusion of the primary visual or auditory cortex can be seen at the time of visual or auditory hallucinations (Musalek et al., 1989).

The purpose of this work in a large cohort of patients is to study relationship between brain SPECT hypo/hyperperfusion and the different clinical dimensions in schizophrenia.

Methods

Subjects

We retrospectively collected data for 189 patients followed at the day hospital of the Marseille University Hospital Centre for a period of 5 years, from March 2010 to March 2015.

Patients had a clinical standardized assessment completed by biological and neuroimaging (including electroencephalography, brain MRI and brain SPECT) exams in order to eliminate a differential diagnosis, control the tolerance of psychotropic drugs, and search comorbidities.

The inclusion criteria were as follows: average age 18-60 years, diagnosis of schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV-TR) obtained with the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID) (Kübler, 2013) by an experienced physician, stable antipsychotic medication for at least 3 months, and French as a first language.

The exclusion criteria were as follows: other diagnosis than schizophrenia of axis I of the DSM-IV-TR including diagnosis of dysthymic schizophrenia, severe intercurrent organic pathology, mental retardation, neurological or neurodegenerative pathology, history of head injury, cerebral morphological abnormality (significant cerebral atrophy, malformation, dysmorphia, lesion with neurological sequelae).

The data collection has been approved by the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL n° 2019-44). The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration and the French recommendations for good practice ("World Medical Association Declaration of Helsinki," 2013). All patients were informed of the study and gave their written consent after a structured and standardized interview.

Image acquisition

We performed brain SPECT in all participants using the same camera under the same conditions. This procedure took place on the same day as the clinical evaluation. The participants received an injection of 740 MBq of 99mTc-ECD and rested for 1 hour in quiet surroundings with their eyes closed. Brain absorption of 99mTc-ECD ends 2 to 5 minutes after injection, after which the concentration remains stable for hours. Single photon emission computed tomography image acquisition was performed using a double-headed rotating gamma-camera (E.cam; Siemens) equipped with a fan beam collimator. Thirty-two 40-second projections per participant were collected in 128x128 format. Tomographic 3-dimensional reconstruction was performed using a filtered back projection algorithm.

Data collection

-Socio-demographic characteristics: age, sex, socio-educational level and professional status were collected.

-Clinical characteristics: The average duration of the disorders, the assessment of psychotic symptoms by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) and its 5-factor version PANSS-5 (Lançon et al., 2000) were collected by a trained psychiatrist.

-Treatment information: The intake of antipsychotic (AP) treatments (typical or atypical antipsychotics) and the dose received expressed in chlorpromazine equivalent in mg per day (Gardner et al., 2010) were indicated.

-The brain SPECT perfusion: imaging reports were retrospectively collected for each patient. We focused on 7 regions of interest, whose alterations were mainly mentioned in the reports after visual interpretation: the frontal, temporal, parietal, occipital, anterior cingulate, insulo-opercular, and temporo-occipital-parietal junction cortex. The work consisted of describing the quality of the perfusion (hypoperfusion, hyperperfusion, normal perfusion) in each of these regions when they were included in the report. The pattern was described as hypoperfusion or hyperperfusion, when one of these brain regions was abnormally perfused. Total hypoperfusion stood for hypoperfusion with or without hyperperfusion. Total hyperperfusion stood for hyperperfusion with or without hypoperfusion. Pure Hypoperfusion or pure hyperperfusion referred to patterns with hypoperfusions only or hyperperfusions only, respectively. The presence of a hypoperfused and another hyperperfused area on the same examination was referred to as a mixed perfusion pattern. The absence of hypoperfusion or hyperperfusion was described as a normal perfusion.

The PANSS (positive and negative syndrome scale) (Kay et al., 1987) is a diagnostic scale that allows the evaluation of symptoms in patients with psychotic states, particularly schizophrenia. It assesses symptoms in three main dimensions: positive symptoms (7 items), negative symptoms (7 items) and general psychopathology (16 items). A 5-dimensional version (PANSS-5) has also been validated (Lançon et al., 2000).

This version includes a positive dimension combining items P1, P3, P5, P6, P9, a negative dimension (N1, N2, N3, N4, N6, G7, G16), an excitation dimension (P4, P7, G8, G14), a depressive dimension (G1, G2, G3, G4, G6) and a cognitive dimension (P2, N5, N7, G5, G10, G11, G12, G13, G15).

The severity of the symptomatology can be measured (from 1: absent to 7: severe) in a reproducible way at different stages of the disease. Until very recently, schizophrenia was considered a chronic disorder with little chance of recovery or remission. In order to objectively measure the presence of remission, the *Remission in Schizophrenia Working Group (RCSG)* has identified remission thresholds for some items of the PANSS (Andreasen et al., 2005). Several domains likely to influence the course of the disease have been identified and some PANSS symptoms considered as remission criteria if their score was low or zero (\leq to 3).

Based on the work of the *RCSG*, we have re-examined the consensus criteria for clinical remission. The 8 criteria were therefore retained: they were items P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5 and G9 of the PANSS. The remission criteria were defined using a severity threshold.

Taken individually, an item with a score of \leq 3 represented symptom remission and an item with a score of $>$ 3 unremitted, ongoing symptomatology.

Taken together these criteria were able to assess the patient's clinical condition in several psychopathological dimensions:

- Psychoticism dimension, reality distortion (P1, P3, G9) - Delusions, hallucinatory behavior, unusual thought content.
- Disorganization dimension (P2, G5) - Disorganized speech, Grossly disorganized or catatonic behavior
- Negative symptoms dimension (N1, N4, N6) - Negative symptoms

If all the items in one dimension were \leq 3, the patient was considered remitted in this psychopathological dimension. If at least one of the items was $>$ 3, the patient was unremitted for the dimension.

Statistical analysis

We used IBM SPSS version 20 statistical software.

We performed a univariate analysis using a non-parametric test (Pearson's Chi-square). The significance threshold used was $p < 0.05$. Data were expressed in proportion or mean (M) and standard deviation (SD).

Results

Population characteristics

Socio-demographic and clinical characteristics of the population are presented in *Table 1*.

Of the total population studied, 110 patients, or 58.2% had a higher level of education, i.e. higher than the baccalaureate.

Only 23 patients (12.17%) had an occupation at the time of collection, 148 (78.3%) were unemployed and 18 (9.5%) had not reported their employment status.

The dose of chlorpromazine equivalent was 862.96 (\pm 775.81) milligrams per day; 172 patients (91%) were treated with atypical antipsychotics. 35 patients (19%) were treated with 1st generation antipsychotics exclusively or in combination with atypical antipsychotics.

Brain perfusion patterns

SPECT data of the population is provided in *Table 2*.

Altered cerebral blood flow was found in 186 patients (98%). Total Hypoperfusions were present in 168 patients (88.9%), and 134 patients (70.9%) had pure hypoperfusions. Absence of total hyperperfusions were found in 137 patients (72.5%). Absence of pure Hyperperfusion in 171 patients (90.5%), and absence of a mixed perfusion pattern was found in 155 patients (82%).

PANSS Scores

The total PANSS score was 74.3 (+/- 20.886).

The average positive score was 15.7 (+/- 6.427), the negative score was 21.1 (+/- 7.027) and the general psychopathology score was 37.4 (+/- 10.508).

Distribution of patients in the different clinical dimensions:

- Psychoticism dimension/distortion of reality: 94 (49.7%) unremitted patients, 95 (50.3%) remitted patients.
- Disorganization dimension: 128 (67.7%) remitted, 61 (32.3%) unremitted patients.
- Negative dimension: 129 (68.3%), unremitted patients, 60 (31.7%) remitted patients.

Distribution of DSM-IV diagnostic criteria among the population:

- Delusions (P1, G9): 109 (57.7%) remitted, 80 (42.3%) unremitted patients.
- Hallucinations (P3): 136 (72%) remitted, 53 (28%) unremitted.
- Disorganized speech (P2): 135 (71.4%) remitted, 54 (28.6%) unremitted.
- Disorganized behavior (G5): 171 (90.5%) remitted, 18 (9.5%) unremitted.
- Negative symptoms (N1, N4, N6): 129 (68.3%) unremitted, 60 (31.7%) remitted.

Distribution of PANSS-5 dimensions among the population:

- Positive dimension: 84 (44.4%) remitted, 105 (55.6%) unremitted.
- Negative dimension: 45 (23.8%) remitted, 144 (76.2%) unremitted.
- Excitation dimension: 160 (84.7%) remitted, 29 (15.3%) unremitted.
- Depressive dimension: 95 (50.3%) remitted, 94 (49.7%) unremitted.
- Cognitive dimension: 74 (39.2%) remitted and 115 (60.8%) unremitted.

Comparison analysis of the perfusion pattern and symptom status (remitted/unremitted)

See for *table 3*.

The presence of total hypoperfusion pattern was not significantly associated with any dimension.

The presence of pure hypoperfusion pattern was not significantly associated with any dimension either.

The presence of total hyperperfusion pattern was associated with:

- unremitted symptomatology in the distortion of reality dimension ($\chi^2 = 3.998$, $df = 1$, $p = 0.046$): 32 patients (61.5%) were unremitted in the distortion of reality dimension while they were 62 (45.2%) in the absence of hyperperfusion.
- unremitted symptomatology in the delusion dimension ($\chi^2 = 3.899$, $df = 1$, $p = 0.048$): 28 patients with hyperperfusion (53.8%) were unremitted while they were 52 (38%) in the absence of hyperperfusion.
- unremitted symptomatology in the positive dimension of PANSS-5 ($\chi^2 = 5.433$, $df = 1$, $p = 0.020$): 36 patients (69.2%) were unremitted while they were 69 (50%) in the absence of hyperperfusion.

The presence of pure hyperperfusion pattern was not associated with any dimension.

The presence of normal perfusion pattern was not associated with any dimension neither.

The presence of a mixed perfusion pattern was associated with:

- unremitted symptomatology for item G9 (unusual thought content), ($\chi^2 = 4.618$, $df = 1$, $p = 0.032$): 14 patients (41%) were unremitted for item G9 while in the non-mixed group they were 36 (23%).
- unremitted symptomatology in delusion dimension ($\chi^2 = 4.621$, $df = 1$, $p = 0.032$): 20 patients (59%) were unremitted while there were 60 (39%) in the non-mixed group.
- unremitted symptomatology in the positive dimension ($\chi^2 = 5.424$, $df = 1$, $p = 0.020$): there were 25 unremitted patients (74%) in the positive dimension compared to 80 patients (52%) in the non-mixed group.
- Unremitted symptomatology in excitation dimension ($\chi^2 = 3.951$, $df = 1$, $p = 0.047$): there were 9 unremitted patients (26%) compared to 20 (13%) in the non-mixed group.
- Unremitted symptomatology in depressive dimension ($\chi^2 = 5.320$, $df = 1$, $p = 0.021$): 23 unremitted patients (68%) compared to 71 (46%) in the non-mixed group.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to link a dimensional approach of schizophrenia and the overall cerebral perfusion pattern evaluated with SPECT.

In the population, the average duration of disorders of 12.7 years shows that patients suffer from a chronic pathology. The vast majority of patients 186 (98%) had impaired cerebral blood flow, confirming the presence of perfusion changes in chronic schizophrenic patients (Gordon et al., 1994). Given the recruitment of this chronic treated population, a high proportion of normal or normalized brain perfusion could have been expected (Sharafi, 2005), but it appears that pure hypoperfusions in 134 patients (70.9%) remain by far the majority, followed by mixed perfusions (34 patients, or 18%), followed by pure hyperperfusions: 18 patients (9.5%), and normal perfusions in only 3 patients or 2%.

As previously mentioned, the regions of abnormal perfusion were the frontal, temporal, parietal, occipital, anterior cingulate, insulo-opercular, and temporo-occipital-parietal junction cortex. Every of these regions have already been associated with schizophrenia (Bitsch et al., 2019; Fornito et al., 2009; Sigmondsson et al., 2001; Wright et al., 1999)

The alterations are heterogeneous, extended, and there is no predominant, recurrent pattern in a population of patients selected for the same diagnosis, which confirms the clinical-radiological heterogeneity of schizophrenia.

Our study shows a predominantly hypoperfused pattern in cerebral blood flow, which is consistent with most of the studies, that found hypoperfusion in chronic schizophrenic patients (Ingvar and Franzén, 1974a, 1974b). When comparing the SPECT of patients at different stages of the disease, (Kanahara et al., 2009), it seems that the hypofrontality found in acute schizophrenic patients tends to expand in chronic patients, affecting not only the lateral and medial prefrontal cortex but also the lower parietal cortex as well as the posterior part of the temporal lobe and the cuneus (inner face of the occipital lobe).

The large majority of patients were unremitted in the negative dimension: the dominant psycho-pathological dimension was the negative dimension, the most represented DSM criterion was the negative criterion and the most present PANSS-5 factor were negative and cognitive factors. Negative symptoms are sometimes present early in the course of the disease, which greatly alters functional prognosis and quality of life (Azaiez et al., 2018; Katschnig, 2000). Negative symptoms are traditionally associated with the functioning of the prefrontal ventrolateral cortex, ventral striatum and anterior cingulate cortex. A decrease in grey matter in the cingulum may be involved (Bersani et al., 2014). In a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study, symptom severity was correlated with abnormalities in connectivity and morphology of the anterior cingulate cortex (Yan et al., 2012). Negative symptoms and social withdrawal were correlated with decreased perfusions of the anterior cingulate cortex.

A recent study (Levine and Leucht, 2013) suggests that the presence of predominant negative symptoms is a major obstacle in achieving remission.

On the opposite, most of our patients were remitted in the disorganized dimension. According to some authors, disorganized dimension predicts worsted functioning and has a significant negative association with remission (Ortiz et al., 2017).

Even if the most represented patterns were total hypoperfusion and pure hypoperfusion, no significant association was found with any dimension.

It would appear that the distortion of reality, delusion and positive factor of PANSS-5 are significantly associated with total hyperperfusion. But when we only look at pure hyperperfusion pattern, this association does not persist (probably because of the too small numbers of patients represented).

Our results run counter to the specificity of a perfusion pattern (hypoperfusion or hyperperfusion) for a type of psychopathological dimension (Liddle et al., 1992b). In reality, there is often a combination of hypoperfused and hyperperfused regions (Liddle et al., 1992a).

Symptoms are rarely isolated (hallucinations are easily accompanied by delirium, depression with anxious elements...).

Some symptoms composing the same dimension may be accompanied by hypoperfusion and other symptoms of the same dimension related to hyperperfusion (Sabri et al., 1997).

First, it would seem that the presence of a mixed perfusion pattern is associated with an unremitted productive symptomatology: G9 unusual thought content ($p = 0.032$), the delusion dimension ($p = 0.032$), the positive dimension ($p = 0.020$).

According to a meta-analysis (Goghari et al., 2010), positive symptoms, including ideas of persecution, are associated with the functioning of the median prefrontal cortex, amygdala, hippocampal and parahippocampal regions in functional activation imaging. The hallucinatory factor can be explained by an increase of cerebral blood flow in the right lateral temporal region and a decrease in cerebral blood flow in the left prefrontal orbital region (Kawasaki et al., 1996). A review gathering data from functional imaging, (Gruber et al., 2014) reports hyperactivation of the upper temporal gyrus when patients are experiencing auditory-verbal hallucinations. This activation of an auditory associative region was associated with other activations in other brain areas such as increased activity in the Broca's area, anterior cingulate cortex, hippocampus and amygdala. In 2011, some authors (Jardri et al., 2011) found an increase in activity during auditory-verbal hallucinations in the Broca area, anterior insula, pre-central gyrus, frontal opercular cortex, upper and mid temporal gyrus, inferior parietal lobule, hippocampus and parahippocampal gyrus, i.e. areas involved in the production and perception of language and verbal memory.

A disorder of thought content was associated with increased perfusion in the bilateral internal frontal and upper left temporal regions (Erkwoh et al., 1999). Grandiosity with hyperperfusion of the right upper temporal regions, ideas of distrust and persecution associated with hypoperfusion of the bilateral internal border regions and delusions were more associated with hypoperfusion of the anterior cingulate cortex (Erkwoh et al., 1999).

In our study, a mixed perfusion pattern was also associated with unremitted symptomatology in the depression dimension ($p = 0.021$).

Few studies have focused on the neurobiological expression of depression in schizophrenia.

Moreover, the distinction between specific depressive symptoms (abulia, anhedonia) and secondary negative symptoms of schizophrenia is often confused, melted down.

SPECT studies of untreated depressed patients have found hypoperfusions in the following areas: prefrontal cortex, temporal lobes, cingulate gyrus, left caudate nucleus (Van Heertum and O'Connell, 1991). Prefrontal, limbic and paralimbic hypoperfusions can be found in both unipolar and bipolar depressions. Often, as there is an overlap between anxiety symptoms and depression, increased activity can be found in the basal ganglia and frontal lobes. The severity of depression would be inversely correlated with the level of cerebral blood flow in the left cingulate cortex, the lenticular nucleus (putamen and globus pallidus) and the parahippocampal gyrus, and directly correlated with that of the right posterolateral parietal cortex. Anxiety would be directly correlated to the right anterolateral orbito-frontal cortex, while cognitive performance would be correlated to the right posteromedial orbito-frontal cortex and the left lenticular nucleus. In major depressive episodes, sadness is reported to be related to decreased activity in the prefrontal and cingulate dorsal cortex, with increased activity in the prefrontal ventro-medial and ventral cingulate areas (Brody et al., 2001). Overall cerebral blood flow is positively correlated with anxiety (Lucey et al., 1997).

Finally, in our study, a mixed perfusion pattern was also significantly associated with the excitation dimension ($p = 0.047$), which is consistent with the literature:

Positron emission tomography (PET) and SPECT data indicate deficits in the temporal and orbital-frontal cortex in a population of schizophrenic, violent patients. Some fMRI studies have found a negative correlation between violent behavior and right lower frontal and parietal activity (Soyka, 2011).

fMRI was used (Joyal et al., 2007) to compare "violent" schizophrenia patients with comorbid antisocial personality or substance abuse disorder and healthy "non-violent" control subjects. Basal frontal cortices were less activated in patients with personality disorders or comorbid substance abuse than in non-violent patients without mental illness. In these same patients, increased activity was found in the frontal motor, premotor and anterior cingulate cortex compared with patients with simple schizophrenia.

It is very likely that the blood flow regulation system is impaired (Ku et al., 2017) in schizophrenia. This would explain the variety of symptoms and dimensions expressed, depending on the degree of disorganization of the system.

Some limitations need to be considered, though. In the study the total PANSS score averaged 74.3. These patients are therefore mild or attenuated, historically referred to as "residual" patients, which is consistent with the time of their visit to the day hospital. Indeed, the majority of patients who have been included in the day hospital database are patients who have been followed long before and who are in a therapeutic impasse.

To that extent, our population could suffer from a recruitment bias: chronic patients, resistant, with attenuated but persistent symptoms and already multi-treated. Compensation mechanisms may have been put in place. Also, the results found may not reflect the active symptomatology but the recruitment of compensation circuits (Tan et al., 2007).

The absence of statistically significant results concerning pure hyperperfusion et normal perfusion may be due to the small size of our sample.

In addition, this is a monocentric, retrospective study. The choice of regions of interest was made arbitrarily and does not include thalamic and striatal regions, which could influence the data concerning symptomatology, particularly depressive and excitation dimension.

Perfusion changes in these areas were rare and rather anecdotal in our population.

Patients were studied in the presence of treatment, sometimes with significant doses as such, the treatment may represent a confounding factor in the observed perfusion. Indeed, psychotropic treatments could have an effect on both brain metabolism and structure (cortical volume). A recent review (Goozée et al., 2014) shows a preferentially localized impact in the frontal regions and in the basal ganglia, with a differential impact according to the type of treatment (basal ganglia for classical neuroleptics and frontal regions for atypical antipsychotics).

Taken together, our findings show that unremitted symptomatology in some psychopathological dimensions of schizophrenia are linked to a mixed perfusion pattern, rather than to a specific hypoperfusion or hyperperfusion pattern. Future studies with larger cohorts and a multimodal approach such as anatomical, functional magnetic resonance imaging and connectivity are required.

Conclusion

This study suggests a link between the psychopathological dimensions of schizophrenia and the cerebral perfusion pattern assessed using SPECT. It appears that some dimensions are associated with a mixed perfusion pattern in unremitted patients with schizophrenia. Although further studies are still needed, these results support the interest of neuroimaging in the assessment and follow-up of patients with schizophrenia.

Acknowledgment

This work has been carried out thanks to the support of the Nuclear Medicine department, Timone hospital, the day hospital of the Marseille University Hospital Centre, Public Health: chronic diseases and quality of life department, school of Medicine, Timone University, France.

C. Faget-Agius and E. Guedj, Lançon C. designed the study.

C. Faget-Agius, S.Dircks and E. Guedj acquired the data.

E. Guedj, L. Boyer and A. Loundou analyzed the data. C. Faget-Agius, S. Dircks and E. Guedj wrote the article.

All the authors reviewed the article.
All authors approved its publication.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R., 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162, 441–449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
- Arbabshirani, M.R., Plis, S., Sui, J., Calhoun, V.D., 2017. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. *Neuroimage* 145, 137–165. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.079>

Azaiez, C., Millier, A., Lançon, C., Clay, E., Auquier, P., Llorca, P.-M., Toumi, M., 2018. Health related quality of life in patients having schizophrenia negative symptoms – a systematic review. *Journal of Market Access & Health Policy* 6, 1517573. <https://doi.org/10.1080/20016689.2018.1517573>

Bell, C.C., 1994. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *JAMA* 272, 828. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520100096046>

Bersani, F.S., Minichino, A., Fojanesi, M., Gallo, M., Maglio, G., Valeriani, G., Biondi, M., Fitzgerald, P.B., 2014. Cingulate Cortex in Schizophrenia: its relation with negative symptoms and psychotic onset. A review study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18, 3354–3367.

Bitsch, F., Berger, P., Nagels, A., Falkenberg, I., Straube, B., 2019. Impaired Right Temporoparietal Junction-Hippocampus Connectivity in Schizophrenia and Its Relevance for Generating Representations of Other Minds. *Schizophr Bull* 45, 934–945. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby132>

Brody, A.L., Barsom, M.W., Bota, R.G., Saxena, S., 2001. Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 6, 102–112.

Cabral, C., Kambeitz-Illankovic, L., Kambeitz, J., Calhoun, V.D., Dwyer, D.B., von Saldern, S., Urquijo, M.F., Falkai, P., Koutsouleris, N., 2016. Classifying Schizophrenia Using Multimodal Multivariate Pattern Recognition Analysis: Evaluating the Impact of Individual Clinical Profiles on the Neurodiagnostic Performance. *Schizophr Bull* 42 Suppl 1, S110-117. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw053>

Cuthbert, B.N., Insel, T.R., 2013. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 11, 126. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>

Ebmeier, K.P., Blackwood, D.H., Murray, C., Souza, V., Walker, M., Dougall, N., Moffoot, A.P., O'Carroll, R.E., Goodwin, G.M., 1993. Single-photon emission computed tomography with 99mTc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 33, 487–495.

Erkwoh, R., Sabri, O., Willmes, K., Steinmeyer, E.M., Büll, U., Saß, H., 1999. Active and remitted schizophrenia: psychopathological and regional cerebral blood flow findings. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 90, 17–30. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(99\)00005-0](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(99)00005-0)

Ertugrul, A., Volkan-Salanci, B., Basar, K., Karli Oguz, K., Demir, B., Ergun, E.L., Senturk, S., Erbas, B., Cila, A., Ulug, B., 2009. The effect of clozapine on regional cerebral blood flow and brain metabolite ratios in schizophrenia: relationship with treatment response. *Psychiatry Res* 174, 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.04.007>

Fornito, A., Yücel, M., Dean, B., Wood, S.J., Pantelis, C., 2009. Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophr Bull* 35, 973–993. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn025>

Gardner, D.M., Murphy, A.L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R.J., 2010. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 167, 686–693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>

Goghari, V.M., Sponheim, S.R., MacDonald, A.W., 2010. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 468–486. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.09.004>

Goozée, R., Handley, R., Kempton, M.J., Dazzan, P., 2014. A systematic review and meta-analysis of the effects of antipsychotic medications on regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia: association with response to treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 43, 118–136. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.014>

Gordon, E., Barry, R.J., Anderson, J., Fawdry, R., Yong, C., Grunewald, S., Meares, R.A., 1994. Single photon emission computed tomography (SPECT) measures of brain function in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 28, 446–452. <https://doi.org/10.3109/00048679409075872>

Gruber, O., Chadha Santucci, A., Aach, H., 2014. Magnetic resonance imaging in studying schizophrenia, negative symptoms, and the glutamate system. *Front Psychiatry* 5, 32. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00032>

Ingvar, D.H., Franzén, G., 1974a. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50, 425–462.

Ingvar, D.H., Franzén, G., 1974b. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet* 2, 1484–1486.

Jablensky, A., 2016. Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry* 15, 26–31. <https://doi.org/10.1002/wps.20284>

Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., Thomas, P., 2011. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 168, 73–81. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101522>

Joyal, C.C., Putkonen, A., Mancini-Marîe, A., Hodgins, S., Kononen, M., Boulay, L., Pihlajamaki, M., Soininen, H., Stip, E., Tiihonen, J., Aronen, H.J., 2007. Violent persons with schizophrenia and comorbid disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Schizophr. Res.* 91, 97–102.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.014>

Kanahara, N., Sekine, Y., Haraguchi, T., Uchida, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M., 2013. Orbito-frontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 246–252.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.015>

Kanahara, N., Shimizu, E., Sekine, Y., Uchida, Y., Shibuya, T., Yamanaka, H., Hashimoto, T., Asaka, T., Sasaki, T., Miyatake, R., Ohkami, T., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Shirayama, Y., Hayashi, H., Hashimoto, K., Asano, M., Iyo, M., 2009. Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia?: a cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 410–415.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.017>

Katschnig, H., 2000. Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 33–37.

Kawasaki, Y., Maeda, Y., Sakai, N., Higashima, M., Yamaguchi, N., Koshino, Y., Hisada, K., Suzuki, M., Matsuda, H., 1996. Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia: relevance to symptom structures. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 67, 49–58. [https://doi.org/10.1016/0925-4927\(96\)02685-6](https://doi.org/10.1016/0925-4927(96)02685-6)

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261–276.

Ku, H.-L., Wang, J.-K., Lee, H.-C., Lane, T.J., Liu, I.-C., Chen, Y.-C., Lee, Y.-T., Lin, I.-C., Lin, C.-P., Hu, C.-J., Chi, N.-F., 2017. Cerebral blood flow autoregulation is impaired in schizophrenia: A pilot study. *Schizophrenia Research* 188, 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.015>

Kübler, U., 2013. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), in: Gellman, M.D., Turner, J.R. (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer New York, New York, NY, pp. 1919–1920. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_66

Lançon, C., Auquier, P., Nayt, G., Reine, G., 2000. Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr. Res.* 42, 231–239.

Levine, S.Z., Leucht, S., 2013. Attaining and sustaining remission of predominant negative symptoms. *Schizophr. Res.* 143, 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.010>

Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., 1992a. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med* 85, 224–227.

Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Hirsch, S.R., Jones, T., Frackowiak, R.S.J., 1992b. Patterns of Cerebral Blood Flow in Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160, 179–186. <https://doi.org/10.1192/bjp.160.2.179>

Lucey, J.V., Costa, D.C., Adshead, G., Deahl, M., Busatto, G., Gacinovic, S., Travis, M., Pilowsky, L., Eil, P.J., Marks, I.M., Kerwin, R.W., 1997. Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPET). *Br J Psychiatry* 171, 346–350. <https://doi.org/10.1192/bjp.171.4.346>

Moreno-Iñiguez, M., Ortuño, F., Arbizu, J., Millán, M., Soutullo, C., Cervera-Enguix, S., 2005. Regional cerebral blood flow SPECT study, at rest and during Wisconsin Card Sorting Test (WCST) performance, in schizophrenia naive patients or treated with atypical neuroleptics. *Actas Esp Psiquiatr* 33, 343–351.

Musalek, M., Podreka, I., Walter, H., Suess, E., Passweg, V., Nutzinger, D., Strobl, R., Lesch, O.M., 1989. Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with 99mTc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiatry* 30, 99–108. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(89\)90123-5](https://doi.org/10.1016/0010-440x(89)90123-5)

Ortiz, B.B., Gadelha, A., Higuchi, C.H., Noto, C., Medeiros, D., Pitta, J.C. do N., de Araújo Filho, G.M., Hallak, J.E.C., Bressan, R.A., 2017. Disorganized Symptoms Predicted Worse Functioning Outcome in Schizophrenia Patients with Established Illness. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* 11, 151–155. <https://doi.org/10.3371/CSRP.ORG.022015>

Potuzak, M., Ravichandran, C., Lewandowski, K.E., Ongür, D., Cohen, B.M., 2012. Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry* 53, 1118–1129. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.04.010>

Publishing, A.P., 2015. *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Health Sciences France.

Sabri, O., Erkwoh, R., Schreckenberger, M., Owega, A., Sass, H., Buell, U., 1997. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *The Lancet* 349, 1735–1739. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08380-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08380-8)

Sharafi, M., 2005. Comparison of Classical and Clozapine Treatment on Schizophrenia Using Positive and Negative Syndrome Scale of Schizophrenia (PANSS) and SPECT Imaging. *Int J Med Sci* 2, 79–86. <https://doi.org/10.7150/ijms.2.79>

Sheppard, G., Gruzelier, J., Manchanda, R., Hirsch, S.R., Wise, R., Frackowiak, R., Jones, T., 1983.

150 positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet* 2, 1448–1452. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)90798-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90798-5)

Sigmundsson, T., Suckling, J., Maier, M., Williams, S., Bullmore, E., Greenwood, K., Fukuda, R., Ron, M., Toone, B., 2001. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 158, 234–243.

Soyka, M., 2011. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull* 37, 913–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr103>

Tan, H.-Y., Callicott, J.H., Weinberger, D.R., 2007. Dysfunctional and Compensatory Prefrontal Cortical Systems, Genes and the Pathogenesis of Schizophrenia. *Cerebral Cortex* 17, i171–i181. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm069>

Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D.M., Bustillo, J., Gur, R.E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M.J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., Carpenter, W., 2013. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr. Res.* 150, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>

Tsujino, N., Nemoto, T., Yamaguchi, T., Katagiri, N., Tohgi, N., Ikeda, R., Shiraga, N., Mizumura, S., Mizuno, M., 2011. Cerebral blood flow changes in very-late-onset schizophrenia-like psychosis with catatonia before and after successful treatment. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 65, 600–603. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02257.x>

Van Heertum, R.L., O'Connell, R.A., 1991. Functional brain imaging in the evaluation of psychiatric illness. *Semin Nucl Med* 21, 24–39.

van Os, J., Kapur, S., 2009. Schizophrenia. *The Lancet* 374, 635–645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)

Whiteford, H.A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A.J., Ferrari, A.J., Erskine, H.E., Charlson, F.J., Norman, R.E., Flaxman, A.D., Johns, N., Burstein, R., Murray, C.J., Vos, T., 2013. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 382, 1575–1586. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)

Wolkin, A., Jaeger, J., Brodie, J.D., Wolf, A.P., Fowler, J., Rotrosen, J., Gomez-Mont, F., Cancro, R., 1985. Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 142, 564–571. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.5.564>

Woods, S.W., 1992. Regional cerebral blood flow imaging with SPECT in psychiatric disease: focus on schizophrenia, anxiety disorders, and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 53 Suppl, 20–25.

World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013. *JAMA* 310, 2191. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

Wright, I.C., Ellison, Z.R., Sharma, T., Friston, K.J., Murray, R.M., McGuire, P.K., 1999. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 35, 1–14.

Yan, H., Tian, L., Yan, J., Sun, W., Liu, Q., Zhang, Y.-B., Li, X.-M., Zang, Y.-F., Zhang, D., 2012. Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia. *PLoS ONE* 7, e45659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045659>

Zhao, J., He, X., Liu, Z., Yang, D., 2006. The effects of clozapine on cognitive function and regional cerebral blood flow in the negative symptom profile schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 36, 171–181. <https://doi.org/10.2190/1AA0-UW9Q-1CNK-3E2N>

Figures and Tables

Table 1: Sociodemographic and clinical data

| Data | Population <i>n</i> = 189 | Mean (+/-SD) |
|-----------------------|---------------------------|--------------|
| Sociodemographic data | | |

| | | |
|---|--------------------------------|-----------------|
| Age : <i>M,SD</i> | | 35.48 (10,22) |
| Gender : <i>n (%)</i> | Female | 50 (26%) |
| | Male | 139 (74%) |
| Education Level : <i>n (%)</i> | Level < High School | 79 (42%) |
| | Level > High School | 110 (58%) |
| Occupational Status : <i>n (%)</i> | Employed | 23 (12%) |
| | Not employed | 148 (78%) |
| | No data | 18 (9.5%) |
| Clinical data | | |
| Disease duration : <i>M,SD</i> | | 12.66 (8.51) |
| PANSS : <i>M,SD</i> | Positive Score | 15.71 (6.43) |
| | Negative Score | 21.11 (7.03) |
| | General Score | 37.44 (10.51) |
| | Total Score | 74.27 (20.89) |
| PANSS-5 : <i>M,SD</i> | Positive dimension | 12.40 (6.02) |
| | Negative dimension | 21.64 (7.78) |
| | Excitation/hostility dimension | 6.40 (2.86) |
| | Depressive dimension | 11.62 (4.82) |
| | Cognitive dimension | 22.21 (7.33) |
| Equivalent chlorpromazine : <i>M,SD</i> | | 862.96 (775.81) |
| 1st Generation AP : <i>n (%)</i> | 1st Generation AP | 35 (19%) |
| | No 1st Generation AP | 154 (81%) |
| 2nd Generation AP : <i>n (%)</i> | 2nd Generation AP | 172 (91%) |
| | No 2nd Generation AP | 17 (9%) |

Table 2 : SPECT data

| SPECT data | Patterns | <i>n (%)</i> |
|------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Normal perfusion pattern | Normal perfusion pattern | 3 (2%) |
| | Abnormal perfusion pattern | 186 (98%) |
| Total Hypoperfusion pattern | Total Hypoperfusion pattern | 168 (88.9%) |
| | No Hypoperfusion pattern | 21 (11.1%) |
| Pure Hypoperfusion pattern | Pure Hypoperfusion pattern | 134 (70.9%) |
| | No Pure Hypoperfusion pattern | 55 (29.1%) |
| Total Hyperperfusion pattern | Total Hyperperfusion pattern | 52 (27.5%) |
| | No Hyperperfusion pattern | 137 (72.5%) |
| Pure Hyperperfusion pattern | Pure Hyperperfusion pattern | 18 (9.5%) |
| | No Pure Hyperperfusion pattern | 171 (90.5%) |
| Mixed pattern | Mixed pattern | 34 (18%) |
| | No Mixed pattern | 155 (82%) |

Table 3 : Main results

| Perfusion patterns | Symptoms/ Dimensions | <i>p-value</i> | <i>p < 0,05</i> |
|---|------------------------|----------------|--------------------|
| Total Hypoperfusion pattern | - | - | - |
| Pure Hypoperfusion pattern (hypoperfusion without hyperperfusion) | - | - | - |
| Total Hyperperfusion pattern | Psychoticism dimension | 0.046 | * |

| | | | |
|---|------------------------------|-------|---|
| | Delusions dimension | 0.048 | * |
| | Positive dimension | 0.020 | * |
| Pure Hyperperfusion pattern <i>(hyperperfusion without hypoperfusion)</i> | - | - | - |
| Normal perfusion | - | - | - |
| Mixed perfusion pattern <i>(hypoperfusion with hyperperfusion)</i> | Unusual thought content (G9) | 0.032 | * |
| | Psychoticism dimension | 0.054 | - |
| | Delusions dimension | 0.032 | * |
| | Positive dimension | 0.020 | * |
| | Excitation dimension | 0.047 | * |
| | Depressive dimension | 0.021 | * |

6.2. Annexe 2: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

THE POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)

| | A B S E N T | M I N I M E | L E G E R | M O D E R E | M O D E R E / S E V E R E | S E V E R E | E X T R E M E | |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|---|----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| 1 Idées délirantes | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 2 Désorganisation conceptuelle | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 3 Comportement hallucinatoire | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 4 Excitation | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 5 Idées de grandeur | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 6 Méfiance/Persécution | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 7 Hostilité | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 8 Eroussement affectif | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 9 Retrait affectif | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 10 Mauvais contact | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 11 Repli social/Apathie | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 12 Difficultés d'abstraction | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 13 Absence de spontanéité et de fluidité de la conversation | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 14 Pensées stéréotypées | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 15 Préoccupations somatiques | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 16 Anxiété | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 17 Culpabilité | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 18 Tension | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 19 Maniérisme et trouble de la posture | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 20 Dépression | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 21 Ralentissement moteur | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 22 Non coopération | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 23 Contenu inhabituel de la pensée | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 24 Désorientation | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | → <input type="text"/> |
| 25 Manque d'attention | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 26 Manque de jugement et de conscience de la maladie | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 27 Troubles de la volition | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | <input type="text"/> |
| 28 Mauvais contrôle pulsionnel | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 29 Préoccupation excessive de soi | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| 30 Evitement social actif | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| Total items 1-7 (échelle positive) | | | | | | | | = <input type="text"/> |
| Total items 8-14 (échelle négative) | | | | | | | | = <input type="text"/> |
| Total items 15-30 (échelle générale) | | | | | | | | = <input type="text"/> |
| PANSS score total items 1-30 | | | | | | | | = <input type="text"/> |

6.3. Annexe 3 : Critères de rémission cliniques selon le *Schizophrenia remission criteria group* (28)

TABLE 2. Proposed Items for Remission Criteria With Cross-Scale Correspondence and Relationship to Historical Constructs of Psychopathology Dimensions and DSM-IV Criteria for Schizophrenia^a

| Dimension of Psychopathology | DSM-IV Criterion | Proposed Remission Criteria Items | | | | | |
|---|--|---|---------------------------|--|-------------|---|-------------|
| | | Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) and Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) Items | | Positive and Negative Syndrome Scale Items | | Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Items | |
| | | Criterion | Global Rating Item Number | Criterion | Item Number | Criterion ^b | Item Number |
| Psychoticism (reality distortion) | Delusions | Delusions (SAPS) | 20 | Delusions | P1 | Grandiosity | 8 |
| | | | | Unusual thought content | G9 | Suspiciousness | 11 |
| | | | | Hallucinatory behavior | P3 | Unusual thought content | 15 |
| Disorganization | Hallucinations | Hallucinations (SAPS) | 7 | Hallucinatory behavior | P3 | Hallucinatory behavior | 12 |
| | Disorganized speech | Positive formal thought disorder (SAPS) | 34 | Conceptual disorganization | P2 | Conceptual disorganization | 4 |
| | Grossly disorganized or catatonic behavior | Bizarre behavior (SAPS) | 25 | Mannerisms/posturing | G5 | Mannerisms/posturing | 7 |
| Negative symptoms (psychomotor poverty) | Negative symptoms | Affective flattening (SANS) | 7 | Blunted affect | N1 | Blunted affect | 16 |
| | | Avolition-apathy (SANS) | 17 | Social withdrawal | N4 | No clearly related symptom | |
| | | Anhedonia-asociality (SANS) | 22 | | | | |
| | | Alogia (SANS) | 13 | Lack of spontaneity | N6 | No clearly related symptom | |

^a For symptomatic remission, maintenance over a 6-month period of simultaneous ratings of mild or less on all items is required. Rating scale items are listed by item number.

^b Use of BPRS criteria may be complemented by use of the SANS criteria for evaluating overall remission.

Abbreviations

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DSC : Débit sanguin cerebral

DS : Déviation standard

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

PET : positron emission tomography

RCSG: Remission Criteria Schizophrenia Group

SPECT : Single photon emission computed tomography

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Résumé

Contexte - La schizophrénie est associée à des perturbations de l'activité cérébrale, dont la nature exacte n'est pas encore entièrement comprise. Bien que disponible en pratique courante, la mesure des liens entre la perfusion cérébrale par SPECT et les symptômes cliniques reste peu utilisée. Les études antérieures sur la schizophrénie ont principalement étudié les liens entre la perfusion cérébrale de certaines régions spécifiques et les symptômes positifs. Mais peu d'études se sont intéressées à la relation entre l'hypo/hyper-perfusion SPECT cérébrale et les différentes dimensions cliniques de la schizophrénie

Matériel et méthode - Cent quatre-vingt-neuf patients atteints de schizophrénie chronique ont passé une évaluation clinique associant SPECT cérébrale et évaluation PANSS (PANSS et facteur PANSS à cinq modèles). L'association entre la perfusion cérébrale globale et les dimensions psychopathologiques a été étudiée.

Résultats - La procédure nous a permis de lier certaines dimensions cliniques à la perfusion cérébrale. Les patients schizophrènes qui n'étaient pas en rémission pour certains symptômes et dimensions cliniques présentaient un profil associant des hyperperfusions et des hypoperfusions, comparé aux patients en rémission.

Mots-clés

Schizophrénie, PANSS, rémission, SPECT, approche dimensionnelle.