HAL
open science

Prédiction de l'insight clinique dans une population de patients atteints de Schizophrénie : étude de la perfusion cérébrale (SPECT), suivi sur un an

Eugénie Ballester

To cite this version:

Eugénie Ballester. Prédiction de l'insight clinique dans une population de patients atteints de Schizophrénie : étude de la perfusion cérébrale (SPECT), suivi sur un an. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-03134286

HAL Id: dumas-03134286

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03134286v1

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

Prédiction de l'insight clinique dans une population de patients atteints de Schizophrénie : Étude de la perfusion cérébrale (SPECT), suivi sur un an.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2019

Par Madame Eugenie BALLESTER

Née le 23 juin 1990 à Montpellier (34)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe	**Président**
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	**Assesseur**
Monsieur le Professeur CECCALDI Mathieu	**Assesseur**
Madame le Docteur FAGET Catherine	**Assesseur**
Madame le Docteur DUBOIS Marion	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Prédiction de l'insight clinique dans une population de patients atteints de Schizophrénie : Étude de la perfusion cérébrale (SPECT), suivi sur un an.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2019

Par Madame Eugenie BALLESTER

Née le 23 juin 1990 à Montpellier (34)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe	**Président**
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	**Assesseur**
Monsieur le Professeur CECCALDI Mathieu	**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

Doyen Georges LEONETTI

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

Direction d'école :

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

Assesseurs :

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

Chargés de mission :

- 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3eme 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

Mis à jour 01/01/2019

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain

MM FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
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 T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (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	RUFO 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
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom
BOUBLI Léon
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine

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

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
(mono-appartenants)

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

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

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 MEDICALE 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)
FROMONOT 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)
CUISSET 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)

GUERIN Carole (MCU PH)

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 ; BRÛLOLOGIE *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 Hélène (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 VIEILLISSEMENT ; 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)

HEMATOLOGIE ; 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 Stépahne (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

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)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

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

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)

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

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

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

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

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)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

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

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

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

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)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

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)

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)

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

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

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)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

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

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

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

Aux membres de mon jury,

A Monsieur le Professeur Christophe Lançon,
Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.
Merci pour votre disponibilité et pour l'implication dont vous faites preuve dans la formation des internes Marseillais.
Je vous prie de croire, Monsieur le Professeur, en l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Éric Guedj,
Cher professeur je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.
Mais avant cela, merci de m'avoir fait l'honneur d'y participer, et de m'avoir ainsi permis de développer un sujet qui m'intéressait, merci pour votre disponibilité, votre soutien et votre patience. Merci également pour l'intérêt que vous portez aux travaux des étudiants d'autres disciplines.
Veuillez agréer, Monsieur le Professeur, l'assurance de mon admiration.

A Monsieur le Professeur Mathieu Ceccaldi,
Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie de ce jury. J'ai eu la chance et le plaisir de pouvoir effectuer un stage dans votre service durant mon internat. Merci de permettre aux internes de psychiatrie de pouvoir se former dans votre unité ce qui j'en suis sûre, est un véritable atout pour notre discipline.
Veuillez trouver ici, Monsieur le Professeur, l'assurance de ma très profonde considération.

A Madame le Docteur Catherine Faget-Agius,
Merci avant tout d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Je te remercie pour l'enseignement de qualité que j'ai reçu à tes côtés durant mon stage à l'hôpital de jour ainsi que pour ta patience et tes conseils avisés et si précieux. J'admire ta rigueur professionnelle et ton implication auprès de tes patients.

A Madame Le Docteur Marion Dubois,
Merci Marion de me faire l'immense plaisir de faire partie de ce jury de thèse. Je ne serais peut-être pas en train de passer une thèse de psychiatrie si nous n'avions pas travaillé ensemble. Tu as toujours pris le temps de répondre avec soin et intérêt à chacune de mes (nombreuses) questions. A tes côtés j'ai tant appris et j'ai pu trouver ce qu'aucun livre ne nous enseigne : la finesse et l'importance de la relation avec son patient et avec ses collègues. Merci pour ton honnêteté, ton humour, ton énergie et ta bienveillance.

A toute ma Famille,

A mes parents,
Je tiens à exprimer ma reconnaissance et mon amour envers mes parents qui m'ont enseigné ce qu'est la satisfaction d'un travail accompli et qui m'ont soutenu durant ces longues années d'études. Merci Maman pour ton implication sans limite, pour toutes ces récitations interminables en première année et pour ces petits plats biens équilibrés ! Merci Papa pour ta curiosité et pour l'intérêt que tu as toujours porté à mes études.

A mon frère, merci pour ton humour et ton intelligence, merci de m'avoir accompagné dans les moments cruciaux de ce parcours. Merci à Alice que j'ai eu le plaisir de rencontrer durant ces années et avec qui j'ai toujours plaisir à échanger.

A mes grands-parents, Jeanine et Pierre qui ont rendu notre enfance si douce et si joyeuse. Merci mamie pour ta ratatouille jambon à l'os et tes lasagnes, ils sont une partie de ma réussite c'est certain.

A ma **tante Sophie**, merci Tatie, d'avoir toujours été à l'écoute, merci pour ton amour et ta douceur, **Grégoire et Héloïse** vous êtes nos petits rayons de soleils. Merci à **Gilles** de prendre soin d'eux.

Merci **Sousou** pour ton énergie et pour l'inépuisable lumière que tu es capable de donner aux gens qui t'entourent.

Merci à Véronique d'être une amie si chère à ma famille. Merci pour tes conseils et ton soutien dans ce parcours.

A la famille Vaudescal et Gallizia,
Merci infiniment pour votre générosité et votre accueil toujours si chaleureux. Tout particulièrement merci à **Catherine et Monique** pour toutes ces tomates cerises et autres délices !!! Merci **Stella** d'être également si attentionnée. « Big up » **Axel** !!

A ma Sophie,
Et à notre belle amitié depuis le début de l'externat. Merci pour ta présence, ton écoute, pour tous nos fous rires, pour ces craquages en sous colles, pour toutes ces soirées médecines incroyables et pour tous nos souvenirs merveilleux à venir, j'ai hâte !!

A Béranger,
Je te dois beaucoup, sans toi je serai encore enfermée dans la cuisine en train d'essayer de comprendre la chimie organique. Je suis si fière et admirative de ton parcours.

A mes rencontres de cet internat,

A toute **l'équipe des urgences** avec qui j'ai passé mon premier semestre et qui a guidé mes premiers pas en psychiatrie, toujours avec humour, bienveillance et compétence, ce stage reste un des plus beaux souvenirs de mon internat. **Noé, Xavier, Elisanne, Jean-Marc Henry, Karine, Claire, Robin, Morgan, Jérôme, Pierre, Sandrine, Cécile, Khadija, Samia, Anaïk, Fabienne, Céline, Christelle, Régis (<3), Julien, Catherine, Valérie, Séverine, Éric, Toussaint et à toutes les équipes** que j'ai pu rencontrer de jour comme de nuit durant ces 4 années et à toutes celles à venir !! J'ai hâte de travailler avec vous !

A **Claire et Karine,** qui sont devenus davantage que des collègues. Merci pour votre présence rassurante et pour toute la gentillesse que vous m'avez toujours manifestée depuis notre rencontre aux urgences.

A toute l'équipe du service **Dassa 1** avec qui j'ai passé un stage formidable !! **Coralie, Loïc, Bastian, Nico, Joëlle, Mumu, Véronique et tous les autres** : Merci !!

A Marion B,
Quel bonheur de t'avoir rencontrée tant sur le plan personnel que professionnel. J'admire ton dynamisme, ton intelligence et l'intérêt que tu portes à tes patients, merci d'avoir piqué ma curiosité et de m'avoir fait découvrir la pédopsychiatrie.
Merci pour toute la bienveillance et l'écoute que tu m'as toujours manifestée.

Aux infirmières de l'Hôpital de jour **Mapau, Nathalie et Emilie,** merci pour votre énergie, vos sourires et votre aide durant cet hiver.

A Justin,
Mon amie depuis ce début d'internat, je te remercie pour ton amitié fidèle et ton soutien sans faille. Pour tous nos questionnements sans réponses, voyons ce que l'avenir nous réserve !

A Robin, Merci pour ta bonne humeur et ta générosité sans limite !!

A **Laëtitia et Laure M,** avec qui j'ai eu le plaisir de passer de très bons moments, je souhaite avoir encore la chance de partager ces instants avec vous.

A ma PowPow,
Merci pour ton amitié si précieuse dans ce parcours, sans elle je n'aurai pas survécu à ce sprint final. Il est difficile de tout dire en si peu de mot. J'ai hâte que nous puissions profiter de notre amitié le cœur léger !! Grâce à toi la gérontopsychiatrie a de beaux jours devant elle.

A Victoire,
Pour ta sagesse et ta gentillesse toujours égales. J'admire ta force et ton parcours, je te félicite aujourd'hui pour cette magnifique famille que tu construis.

A Simon,
Mon premier co-interne qui me fait tellement rire, à tous nos souvenirs de ce début d'internat et à tous ceux à venir, merci de ne pas être parti à Bordeaux, j'ai hâte de ce qui nous attend !! Et bien sûr, merci pour ton aide !

A tous mes autres co-internes de psychiatrie avec qui j'ai eu le plaisir de partager mon internat : **Sheldon, Caroline, Laurine, Damien, Joanne,** : spécial dédicace à **Maud** pour tous mes choix de stage, tu m'as sauvée de chacune de mes indécisions !! A **Delphine, Doriane**, **Garance,** j'admire votre énergie et votre générosité auprès de vos co-internes.

A tous les autres chefs avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : **Sandrine Limousin, Magali Pontier, Laura Brandejsky, Marie Degrandi, Patrick Fiat, Pierre Lazerges, Nathalie Michel, Camille Faucher, Sophie Joly, Ana Hoarau, Lola Cohen, Mathieu Eté et tous les autres. Merci !!**

A mes co-internes de médecine interne avec qui j'ai passé un stage inoubliable. **Alice et Marie,** merci d'avoir été si présentes, vous m'avez tout appris, j'aimerai vous voir davantage ! **Hugo et Nassim** merci de nous avoir fait tant rire durant ces 6 mois.

A Marine,
Que j'ai eu le plaisir de mieux connaître durant cette fin d'internat et qui a été d'un réel soutien, comment te remercier pour tous ces appels auxquels tu as toujours répondu alors que nous nous connaissions si peu. Merci pour ta vitalité, pour tous tes conseils et coups de boost !! Je t'en suis profondément reconnaissante.

A Catherine,
Pour ton énergie, ta bienveillance et ta gentillesse durant tout ce dernier semestre ! J'admire ta façon de travailler et je ne suis pas la seule #sanssuite. ! J'espère que nous continuerons à nous voir !

A **Mes co-internes de ce dernier choix** d'internat avec qui nous avons partagé moultes questionnements sur la rédaction de cette thèse, **Alex E, John, Powpow, Claudia, Marine** ainsi qu'**Ariel** et **Tiphaine** que j'ai eu le plaisir de rencontrer, vive les inter CHU, j'espère que nous continuerons également à nous voir !!

A **Alex E, Caroline et leur magnifique petit garçon Maurice,**
Merci pour votre gentillesse et votre générosité. Régis et moi sommes chanceux de vous avoir rencontré.

A **Hélène et Alex** qui nous ont toujours si bien reçu chez eux, merci pour tous ces apéros improvisés, je vous souhaite beaucoup de bonheur pour la suite.

A mes amis d'enfance les Avignonnais :
SMC Forever !! **Etien, Batou, Thomas, Victor, Broussou, Stan, Guigui, Caro, Mon céro, Matthew, Marine,** j'ai de la chance de vous avoir, votre amitié a été salvatrice durant ce parcours. Merci à mes 3 piliers : **Laura, Lisa** et **Clarisse** qui m'ont toujours ramenée à la réalité.

Enfin, merci tout particulier à Régis,
Merci pour ton amour, ton écoute, ta patience et ton soutien. Merci d'avoir toujours tenté de comprendre et de partager mes questionnements depuis le début de cet internat. Merci de me connaître et de toujours essayer de me redonner le sourire. A notre histoire, qui est la plus jolie surprise de ces 4 dernières années.

Et évidemment,

A tous les patients.

Il faut plutôt regarder les choses beaucoup de fois. Et en changeant à chaque fois d'angle, pas deux fois sous le même angle. Les aborder une fois par en-dessus, une fois par en-dessous, une fois de biais – surtout de biais.

Jean Dubuffet.

« Imagine if you had suddenly learned that the people and the places and the moments most important to you were not gone, not dead but worse, had never been ! What kind of hell would that be ? »

A beautiful mind.

Table des matières

I. RAPPELS SUR LA SCHIZOPHRENIE. 3
A. Histoire / Epidémiologie / Physiopathologie 3
B. Le diagnostic de Schizophrénie / Les comorbidités. 5
1. Diagnostic Positif 5
2. Comorbidités 7
C. Prise en charge thérapeutique 7
1. Traitement pharmacologique 8
2. Traitement non pharmacologique 9
a) L'Education thérapeutique/ Psychoéducation. 9
b) Interventions cognitives et/ou comportementales. 9
c) Réadaptation psychosociale, Interventions médico-pédagogiques et aide à la réinsertion professionnelle. 10
3. Suivi 10

II. L'INSIGHT. 11
A. Insight Clinique et Insight Cognitif. 12
1. L'Insight Clinique 12
2. L'Insight Cognitif. 13
B. Influences des facteurs Socio-Culturels 15
C. Importance de l'insight dans la schizophrénie 15

III. ARTICLE ORIGINAL : Prédiction de l'insight clinique dans une population de patients atteints de schizophrénie : étude de la perfusion cérébrale (SPECT) avec suivi sur un an. 16
1. Introduction 16
2. Methodes 18
3. Resultats 23
4. Discussion 29
5. Conclusion 38
6. Remerciements 38

IV. LE CAS DE MADEMOISELLE L. 39
A. Eléments biographiques et environnement familial 39
B. Scolarité/ Projet Professionnel 39
C. Antécédents personnels et familiaux 40
D. Traitement 41
E. Histoire de la maladie 41
F. Examen Clinique 42
G. Entretien psychiatrique 42
H. Echelles et scores d'évaluation Clinique 44
I. Examens Paracliniques 47
J. Bilan Neuropsychologique de Mme L 49
K. Conclusion du bilan en Hôpital de Jour 50
L. Intégration d'un Protocole de recherche en remédiation cognitive et évaluation de l'impact de ce protocole sur la conscience des troubles 51
M. Discussion autour du cas clinique de mademoiselle L 54

V. ANNEXES **56**
A. Abstract 56
B. Article en traduit anglais: Prediction of clinical insight in a population of patients with schizophrenia: a brain perfusion SPECT study with one-year follow-up. 57
1. Introduction 57
2. Methods 58
3. Results 62
4. Discussion 64
5. Conclusion 72
6. Acknowledgements 72
C. Figure 1: Flowchart 73
D. Table 1: Sociodémographic and clinical characteristics of patients with schizophrenia 74
E. Table 2: Linear regression analysis of clinical and socio-demographic variables at T0. Dependant variable: SUMD score T1, Bêta: standardized coefficient. 75
F. Table 3: MNI cords significantly found in single-photon emission tomography in 60 schizophrenic patients. Voxel level significance uncorected p<0.005 with k > 114. .. 76
G. Figure 2 : Significant anatomical location in single-photon emission tomography of perfusion predicting clinical insight. Voxel level significance uncorected p<0.005 with k > 114. 77
H. Table 4 : Multiple regression analysis 78
I. Echelle SUMD 79

VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES **80**

VII. ABREVIATIONS **87**

I. RAPPELS SUR LA SCHIZOPHRENIE.

A. Histoire/ Epidémiologie/ Physiopathologie

Historiquement, le psychiatre Emil Kraepelin est le premier, en 1898, à faire la distinction entre la démence précoce décrite cinquante ans avant lui par Bénédict Augustin Morel et les autres formes de folie. En 1911, elle est renommée schizophrénie par le psychiatre Eugen Bleuler qui met en avant cinq symptômes : le trouble de l'association des idées, le trouble de l'affectivité, la perte de contact avec la réalité, l'autisme (dans le sens du repli extrême sur soi-même) et le syndrome dissociatif.

Elle fait actuellement partie des troubles psychotiques chroniques qui se caractérisent par une altération du contact avec la réalité.

La prévalence de la schizophrénie est estimée entre 0.6 et 1 %(1). La fréquence de la schizophrénie a longtemps été considérée comme invariable selon les lieux et les populations mais cette fréquence dépend en fait de l'exposition à certains facteurs environnementaux comme la consommation de cannabis, la migration ou encore l'urbanisation (2,3). La sex-ratio est assez équilibré, même il existe une légère prédominance chez les hommes (x 1,4).

La schizophrénie est un trouble psychiatrique grave qui a un impact important sur les personnes atteintes et sur la société(3). Le taux de chômage est incroyablement élevé, soit 80 à 90 %(4,5) et classée par l'OMS parmi les dix maladies qui entrainent le plus d'invalidité en particulier chez les sujets jeunes.

L'espérance de vie est réduite de 10-20 ans (6), notamment en raison des comorbidité cardio métaboliques et du risque suicidaire. 5 à 6 % des personnes souffrant de schizophrénie meurent par suicide, et environ 20 % tentent de se suicider en une ou plusieurs occasions. Le risque suicidaire reste élevé durant toute la vie, augmenté par la consommation de drogues, les symptômes dépressifs et une mauvaise qualité de vie.

La maladie débute classiquement chez le grand adolescent ou l'adulte jeune entre 15 et 25 ans mais il existe des formes rares très précoces (pré-pubertaires) ou tardives (après 35 ans).

Le premier épisode psychotique est souvent précédé d'une phase prodromique ou d'un " état mental à risque " (7,8) et, dans certains cas, un état prémorbide avec des troubles cognitifs et/ou du fonctionnement social ou des apprentissages remontent à plusieurs années(9). Cependant, dans d'autres cas, l'apparition est soudaine chez des individus ayant un bon fonctionnement antérieur.

L'évolution de la schizophrénie est chronique, marquée par des épisodes psychotiques plus ou moins espacés avec des intervalles plus ou moins symptomatiques. Le premier épisode ou les rechutes sont favorisés par les facteurs de stress (drogues, rupture, deuil etc..).

La physiopathologie n'est pas entièrement élucidée mais résulte de l'interaction entre des facteurs de vulnérabilité génétique (variant hérités ou mutation *de novo* plus rarement) et des facteurs environnementaux (obstétricale avec difficultés périnatales, cannabis, migration, urbanisation). L'hypothèse neuro-développementale prévaut aujourd'hui : la schizophrénie serait la conséquence clinique retardée d'anomalies du neuro-développement issues de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux et débutant des années avant le début de la maladie, (possible pendant la vie intra-utérine ou période périnatale) et révélées de façon tardive, au moment de la maturation cérébrale à l'adolescence (3,10).

Le diagnostic de schizophrénie est clinique, posé sur la base de l'histoire et de l'état de santé mentale du patient évalué lors d'un entretien psychiatrique, aucun test diagnostique ou biomarqueur n'est disponible.
La schizophrénie, comme la plupart des diagnostics psychiatriques, demeure un concept syndromique. Des critères opérationnels, tels que ceux énoncés dans le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ème version) (11) ou dans la classification internationale des maladies (CIM 10) (12) sont utilisés pour le diagnostic psychiatrique en clinique (3).

B. Le diagnostic de Schizophrénie /Les comorbidités.

1. Diagnostic Positif :

Critère DSM 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ème version) identifie les critères diagnostiques suivant **:**

A	Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). **Au moins l'un des symptômes (1), (2)** ou **(3)** doit être présent : **1. Idées délirantes.** **2. Hallucinations.** **3. Discours désorganisé (p. ex. incohérences ou déraillements fréquents).** 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique. 5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).
B	Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le **niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble** (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).
C	Des **signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois.** Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A (c.-à-d. les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace) ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent ne se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes listés dans le critère A présents sous une forme atténuée (p. ex. croyances étranges ou expériences de perceptions inhabituelles).
D	Un **trouble schizo-affectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus** parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes,

	2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.
E	Le trouble **n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance** (p. ex. une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) **ou à une autre pathologie médicale.**
F	S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

Un examen physique complet et des examens complémentaires permettent d'éliminer un diagnostic différentiel. Il s'agit d'un bilan biologique standard, d'une recherche de toxiques urinaires et d'une imagerie cérébrale (au mieux une IRM) particulièrement en cas de signe d'appel ou de manifestations atypiques. L'EEG est utile lors d'un premier épisode ou plus tard, pour éliminer une comitialité. D'autres examens peuvent être utiles. Le bilan sera orienté selon la clinique et les antécédents du patient, en particulier en cas de début très brutal : une note confusionnelle, un déclin cognitif, une résistance aux traitements appellent à réaliser un bilan plus poussé.

Le DSM détaille ensuite des critères de sévérité, des formes d'évolution de la maladie, des caractéristiques spécifiques comme la catatonie ou l'agressivité, ainsi que l'atteinte cognitive et la conscience des troubles qui nous intéressent plus particulièrement dans ce travail.

En effet, dans la schizophrénie l'altération des fonctions cognitives est sévère et fréquente et touche environ 70% environ des patients atteints de schizophrénie. Les altérations cognitives sont présentes durant le développement de la maladie ; elles précèdent l'émergence de la psychose et prennent la forme de déficits cognitifs stables à l'âge adulte et persistent fréquemment pendant les périodes de rémission symptomatique. Elles sont associées à un fort retentissement fonctionnel et à l'origine d'un handicap important.
Les domaines cognitifs reconnus comme étant les plus altérés sont : les fonctions exécutives, incluant la mémoire de travail ; la mémoire épisodique verbale, l'attention et la vitesse de traitement de l'information ; et également des difficultés dans le domaine des cognitions sociales (notamment dans la théorie de l'esprit).

Concernant l'insight, le DSM 5 reconnaît la méconnaissance de la maladie comme un symptôme de la schizophrénie elle-même, plutôt qu'une stratégie de défense et compare l'insight à l'absence de conscience des déficits neurologiques après une lésion cérébrale, appelée anosognosie.

2. Comorbidités :

Les symptômes thymiques sont fréquemment associés à la schizophrénie en phase aiguë (éléments dépressifs ou maniaques). En phase post-psychotique, les épisodes dépressifs ont un impact négatif sur l'évolution de la maladie. Les troubles anxieux, paniques et obsessionnels compulsifs sont plus élevés que dans la population générale.

Les comorbidités addictologiques sont importantes : la schizophrénie est fréquemment associée à un trouble lié à l'usage de tabac 70%, de cannabis 50% ou d'alcool 10 à 50%.

Enfin la moitié de patients souffrant de schizophrénie souffrent d'une affection non-psychiatrique. Chez ces patients, les anomalies cardiométaboliques incluant le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie affichent une prévalence nettement plus élevée que dans la population générale.
Ce profil cardiométabolique définit en pratique le « syndrome métabolique » ; ce syndrome serait présent chez environ 50 % des sujets.

C. Prise en charge thérapeutique :

Qu'elle soit ambulatoire ou lors d'une hospitalisation et quel que soit la phase évolutive de la maladie, l'alliance thérapeutique est essentielle. Une information claire et compréhensible est régulièrement délivrée au patient et à son entourage. La prise en charge est personnalisée et requiert autant que faire se peut le consentement du patient ; elle est globale, pluridisciplinaire et coordonnée par un soignant référent. Elle se fait principalement sur le secteur qui dispose de plusieurs lieux de soins et de structure dédiées à ce type de patients.

En 2007 l'HAS recommande (13) :

1. Traitement pharmacologique :

Les antipsychotiques constituent le traitement pharmacologique de référence ; Les antipsychotiques de deuxième génération sont recommandés en première intention notamment chez l'adolescent, en raison d'un profil efficacité-tolérance neurologique plus favorable. Les antipsychotiques conventionnels ne devraient être utilisés qu'en deuxième intention pour l'épisode, sauf si il y a notion d'une cure antérieure efficace et bien tolérée.

Une monothérapie est privilégiée, si possible sous forme orale.

Une association d'antipsychotiques peut être instaurée après échec de la monothérapie, notamment à l'occasion de la substitution d'un antipsychotique par un autre, ou en cas de résistance ; sa tolérance et sa pertinence doivent être très régulièrement réévaluées.

La voie injectable (Neuroleptique d'Action Prolongé : NAP) est envisagée pour la prévention des rechutes chez un patient non observant.

Après la résolution symptomatique d'un épisode unique, le traitement est maintenu pendant au moins 2 ans.

En cas d'épisodes ultérieurs, le traitement est maintenu au moins 5 ans et, le plus souvent, au-delà.

On parle de schizophrénie résistante après deux séquences de traitement antipsychotique à posologie et durée suffisante (au moins 6 semaines) sans bénéfice thérapeutique. On éliminera d'autres causes de mauvaise réponse : défaut d'observance, conduite addictive, interactions médicamenteuses, pathologie organique. L'utilisation de la clozapine est alors recommandée.

Autres psychotropes : les antidépresseurs, les anxiolytiques, les thymorégulateurs : peuvent être utilisé en association avec le traitement antipsychotique, indication en cas de trouble de l'humeur ou trouble anxieux associé ; parfois indiqués lors de certaines présentations symptomatiques, comme les troubles du comportement (agressivité, impulsivité), l'anxiété ou l'insomnie.

L'Électroconvulsivothérapie (sismothérapie) : La sismothérapie peut être utilisée en cas d'intolérance aux antipsychotiques ou de contre-indication de ceux-ci.

Utilisation en association avec les antipsychotiques de première ou seconde génération si : persistance des symptômes psychotiques sévères ; catatonie ; comorbidité dépressive résistante au traitement.

2. Traitement non pharmacologique

Dès que le contrôle des symptômes le permet, le traitement doit viser à la meilleure récupération fonctionnelle et s'accompagner d'une prise en charge psychosociale, allant de l'éducation thérapeutique du patient et des proches, aux programmes de remédiation cognitive et de réadaptation sociale et professionnelle.

a) L'Education thérapeutique/ Psychoéducation.

L'éducation thérapeutique vise à transmettre au patient, et éventuellement à sa famille, un certain niveau de compréhension et de maîtrise de ses troubles. L'objectif est de construire avec chaque patient un minimum de langage commun et de consensus sur les difficultés et les objectifs des soins. Ces programmes d'éducation thérapeutique permettent de réduire le risque de rechute. Les entretiens familiaux doivent être proposés de façon systématique aux familles des patients, fratrie comprise. Des psychothérapies familiales codifiées peuvent également être proposées.

b) Interventions cognitives et/ou comportementales.

Elles s'adressent au patient en complément des autres moyens thérapeutiques mis en œuvre. Les interventions au long cours sont plus efficaces sur les symptômes psychotiques que les interventions brèves. Les séances, individuelles ou en groupe, ont lieu une à deux fois par mois, pendant plusieurs mois.

La remédiation cognitive

La remédiation cognitive consiste à rééduquer le fonctionnement cognitif et a pour objectif de diminuer le handicap fonctionnel lié à la présence d'altérations cognitives. Cette rééducation peut se faire par un entraînement des processus altérés et également par un renforcement des processus préservés destinés à compenser les altérations. Les processus cognitifs altérés sont identifiés préalablement lors d'un bilan neuropsychologique et de cognition sociale afin de connaître les altérations les plus importantes mais également d'évaluer leurs conséquences fonctionnelles dans la vie quotidienne.

Ces soins de remédiation n'ont que peu d'efficacité s'ils ne sont pas associés à des actions de psychoéducation et de réhabilitation visant à ce que la personne bénéficie d'un environnement stimulant et dans lequel elle peut exercer les compétences travaillées en remédiation *(14)*.

Psychothérapie cognitivo-comportementale

Les idées délirantes et les hallucinations pourraient résulter d'erreurs d'interprétations, d'attributions erronées en lien avec des biais cognitifs (biais de raisonnement). Les thérapies cognitivo-comportementales visent à modifier ces erreurs de raisonnement et surtout les conséquences émotionnelles et comportementales qui en résultent, afin de permettre au patient de faire face de manière plus rationnelle à ces symptômes.

c) Réadaptation psychosociale, Interventions médico-pédagogiques et aide à la réinsertion professionnelle.

Les secteurs de psychiatrie organisent les soins au sein de centres médico-psychologiques et d'hôpitaux de jour, de centres d'activités thérapeutiques à temps partiel, ou d'entreprises adaptées, dans une stratégie globale d'aide à l'accès ou maintien au travail ou à des activités favorisant le maintien d'un lien social.

3. Suivi

La continuité des soins est un objectif primordial. Le psychiatre doit donc jouer un rôle central dans la prise en charge globale de la santé des patients souffrant de schizophrénie dont l'accès aux soins est généralement limité. Cette prise en charge doit être multidisciplinaire et régulière, permettant le dépistage des effets indésirables du traitement, des comorbidités, des rechutes éventuelles et de travailler l'observance et le projet thérapeutique avec le patient.

II. L'INSIGHT.

Au cours d'un travail pour l'insight Study Group sur « le concept de l'insight en psychiatrie » N. Jaafari et I. Markova développent le contexte d'émergence du concept d'insight dans les troubles mentaux *(15)*. Le concept de l'insight semble s'être développé en occident vers le milieu du XIXe siècle. La pensée philosophique de l'époque se recentre sur l'individu, conduisant à une réflexion sur le Soi et sur les états mentaux subjectifs. On assiste dès lors à un intérêt grandissant de la société et de la médecine pour la notion de « folie », avec une augmentation du nombre de structures asilaires, des méthodes d'explorations, des propositions thérapeutiques.

Ainsi l'intérêt pour les pathologies mentales favorise le questionnement sur la conscience de la maladie. L'émergence de la notion de « folie partielle » a été particulièrement importante dans les débats portant sur l'insight des patients et visait à décrire la lucidité, la rationalité qui pouvait exister dans « la folie » et sa variabilité dans le temps. Les aliénistes français, particulièrement Pinel, rapportent alors des cas cliniques montrant que les patients conservent une certaine compréhension de leur maladie malgré un raisonnement altéré. En même temps, la justice pose la question de la responsabilité des malades ayant commis des actes criminels. Cette responsabilité n'est possible que si certains aspects du raisonnement ne sont pas affectés, le concept de la « folie partielle » a permis d'envisager cette notion ainsi que l'émergence du concept d'« insight ».

En France, de 1869 à 1870 la Société Médico-Psychologique a consacré plusieurs séances aux « aliénés » qui avaient conscience de leur état. Les discussions autour de ce concept étaient vives, car elles impliquaient la responsabilité médico-légale des patients.

Au début du XXe siècle, la conceptualisation de l'insight se poursuit et s'élargit, mais il subsiste une grande hétérogénéité des descriptions des différents aspects du « phénomène d'insight ».

En 1934 Lewis affirme la nécessité pour décrire la conscience de se référer au sujet sain, et de développer des mesures de concordance entre le patient et le clinicien. Dans cette vision le concept d'insight est relié fortement au jugement d'un observateur non-malade, impliquant ainsi la notion d'interaction entre ce dernier et le patient (16).Lewis définit un insight préservé comme " l'attitude adaptée face au changement morbide en soi-même et la réalisation de ce qu'est la maladie mentale " (16).

On observe ensuite une diminution des travaux sur l'insight pendant la seconde guerre mondiale et l'après-guerre : les chercheurs s'intéressant plus aux travaux sur la psychiatrie biologique

qu'à la conceptualisation de l'insight. Il faudra attendre les années 1980 pour voir à nouveau se développer des travaux de réflexion sur l'insight.

D'un point de vue linguistique « l'insight » est un terme anglais qui n'existe pas dans la langue francaise ni les autres langues latines. Il est traduit en français de manière approximative par « conscience du trouble », « introspection », « déni » ou encore « anosognosie ». Ces traductions dépendent du contexte dans lequel l'insight est utilisé, « déni » en psychanalyse, « la capacité cognitive » et « théorie de l'esprit » en psychologie cognitive, « anosognosie » en neurologie, et ne représentent pas la même chose. Par exemple, l'anosognosie, introduite par Babinski en 1914, renvoie à une absence de connaissance de son hémicorps controlatéral due à une lésion neurologique, alors que le déni et/ou l'introspection renvoient à des processus inconscients avec une connotation psychodynamique.
Cette question de traduction est importante car de nos jours le terme « insight » est de plus en plus utilisé dans la littérature française sans que l'on comprenne à quoi cela renvoie.

Actuellement dans le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ème version) (11) associe l'insight à l'anosognosie : « La méconnaissance de la maladie est typiquement un symptôme de la schizophrénie elle-même, plutôt qu'une stratégie de défense. Elle est comparable à l'absence de conscience des déficits neurologiques après une lésion cérébrale, appelée anosognosie ».

A. Insight Clinique et Insight Cognitif.

Nous allons ici définir deux concepts d'insight principalement étudiés à l'heure actuelle en psychiatrie et en recherche clinique.

1. L'Insight Clinique

Sur les dernières années, le modèle clinique d'Amador et Al (17–20) a permis d'établir un consensus permettant une définition cohérente de l'insight clinique qui est actuellement considérée comme une construction continue, dynamique et multidimensionnelle qui comprend les points suivants :

1/ conscience de souffrir de maladie mentale,

2/ conscience des effets du traitement,

3/ conscience des conséquences sociales du trouble mental,

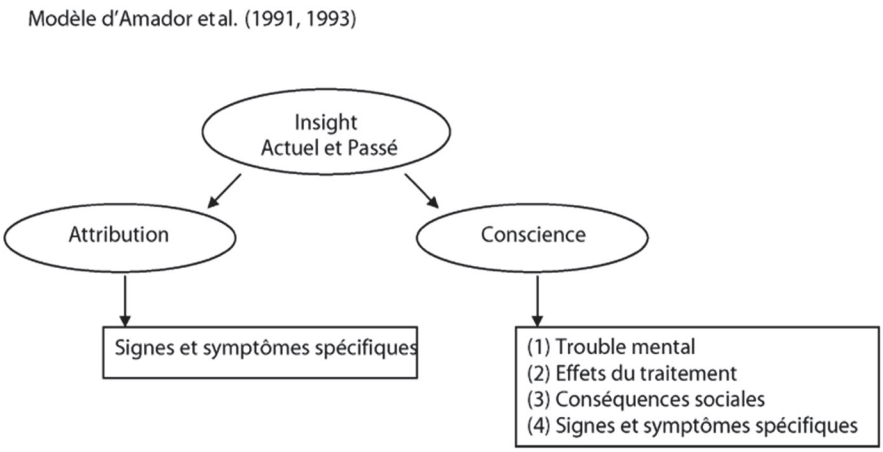
4/ conscience des symptômes (hallucination, l'émoussement affectif etc)

5/ attribution des symptômes à un trouble mental.

Il est important de noter que ce consensus a permis de dépasser une simple vision dichotomique trop réductrice (insight bon ou mauvais/ présent ou absent).

Le trouble de prise de conscience est défini par ces auteurs comme un défaut d'agrément entre le jugement que le sujet porte sur sa condition et celui qui est émis par le praticien.

Le déficit d'attribution des symptômes renvoie quant à lui au fait que le patient n'envisage pas un trouble mental comme étant à l'origine de ceux-ci. **Fig 1** (21).



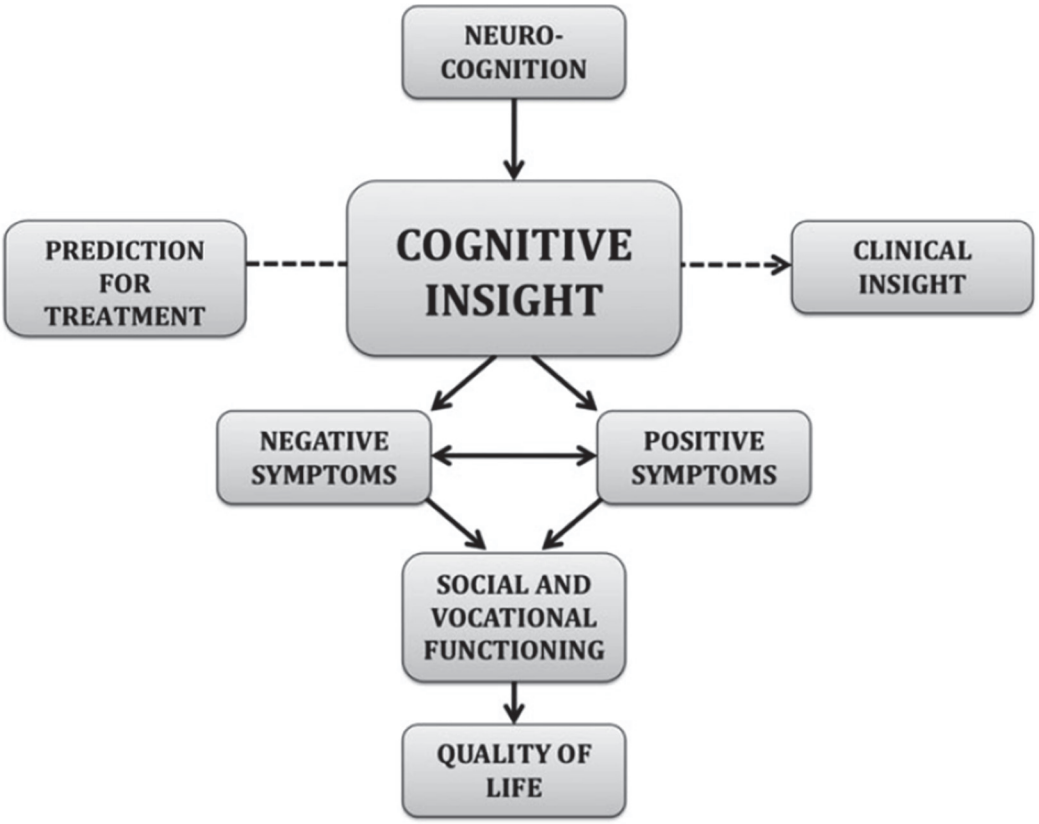
A partir de ce modèle les auteurs ont proposé un instrument de mesure de l'insight : The Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (17,19). Elle consiste en un entretien semi structuré qui évalue le degré d'insight présent et passé.

2. L'Insight Cognitif.

Si le modèle d'insight clinique correspond à l'aspect de l'insight relatif à la conscience de la maladie et son implication en termes de prise en charge thérapeutique, Beck et al. on définit en 2004 l'insight cognitif par rapport à l'insight clinique comme n'impliquant pas exclusivement le jugement des problèmes psychiatriques mais s'intéressant également aux fonctions cognitives : processus de pensée et de raisonnement (22). Ainsi l'insight cognitif fait référence à : premièrement la capacité de prendre de la distance par rapport à ses interprétations et à ses états mentaux ce qui signifie les repérer, les évaluer et les mettre en perspective (« self

reflectivness ») et deuxièmement la capacité à les corriger (« self certainty) avec l'aide d'autrui, de l'environnement, des évènements actuels, passés et à ceux qui pourraient arriver. Un des outils actuellement les plus utilisés pour évaluer l'insight cognitif est la BCIS (Beck Cognitive Insight Scale). Les auteurs suggèrent ainsi que l'insight cognitif est un concept incluant des processus cognitifs qui sous-tendrait le développement de l'insight clinique.

Figure 2 : Riggs et al propose un modèle théorique et empirique de l'insight cognitif dans la schizophrénie (23).



D'autres outils d'évaluation de l'insight sont disponibles et validés. Ils consistent soit en une auto ou une hétéro-évaluation. Le nombre d'items qui les composent est extrêmement variable et peu d'entre eux ont été validés en langue française.

B. Influences des facteurs Socio-Culturels :

L'évaluation de l'insight rend compte d'une différence de point de vue entre un soignant et un patient qui possèdent tous les deux leurs propres croyances et attitudes face à la maladie mentale. En ce sens certains auteurs se sont intéressés à l'évaluation de l'insight à travers différentes cultures. Les résultats plaident en faveur du fait que l'évaluation de l'insight devrait se faire en fonction des normes culturelles locales plutôt qu'en fonction de critères universels. (24) (25)(26). De plus, d'autres auteurs ont montré qu'une différence significative est apparue dans l'amélioration de l'insight après prise en charge, entre différents groupes ethniques (27). Ces résultats mettent l'accent sur la nécessité de prendre en compte le contexte socioculturel et les croyances des patients lors de l'évaluation de l'insight, mais aussi les croyances et attitudes du clinicien envers le patient (28). Cela nécessite pour le clinicien confronté à la psychose de prendre en compte la réalité propre du patient tout en l'accompagnant pour lui permettre de pouvoir envisager d'autres possibilités sur ses expériences vécues.
Enfin des études sur les facteurs influençant la réussite d'une psychothérapie ont pu mettre en évidence l'influence positive d'une alliance thérapeutique entre le clinicien et le patient (29).

C. Importance de l'insight dans la schizophrénie

Le manque d'insight est un des symptômes fréquents de la schizophrénie. La prévalence du déficit d'insight serait d'environ 50 à 75 % des patients (1,30).
D'un point de vue pronostic l'altération de l'insight a été associée à la gravité de la maladie (31,32), à des déficits cognitifs (33,34), et à l'altération du fonctionnement social et professionnel (33,34). Il a été suggéré qu'un insight préservé serait prédictif de l'issue du traitement chez les patients atteints de schizophrénie (25,35). Ainsi il serait lié en particulier à une meilleure observance du traitement (36,37) et à une réduction du risque de rechute et de réadmission à l'hôpital (38) . Il est également important de prendre en compte que plusieurs auteurs ont montré qu' un insight de bonne qualité a été associé au risque de dépression (39,40) alors que le l'insight altéré a été associé à une meilleur estime de soi chez les patients atteints de schizophrénie (39,40). L'amélioration de l'insight est donc un objectif majeur du traitement de la schizophrénie. Ainsi, depuis une vingtaine d'années, avec le développement de la neuro-imagerie, de nombreuses études scientifiques s'intéressent à la compréhension du substrat neurobiologique de l'insight. Ces nouvelles données pourraient permettre de développer des stratégies thérapeutiques orientées visant à améliorer la conscience des troubles chez les patients atteints (41–44).

III. ARTICLE ORIGINAL :

Prédiction de l'insight clinique dans une population de patients atteints de schizophrénie : étude de la perfusion cérébrale (SPECT) avec suivi sur un an.

1. Introduction

La schizophrénie est une maladie mentale dont la prévalence est généralement estimée à 0,6-1 % de la population depuis des décennies (1).

Le manque d'insight est l'un des symptômes courants de la schizophrénie. On estime que la prévalence du déficit d'insight est d'environ 50 à 75% chez ces patients (1,30).

Au cours des dernières années, un consensus s'est progressivement établi, permettant une définition cohérente de l'insight qui est actuellement considéré comme une construction continue, dynamique et multidimensionnelle (31).

Cependant, l'insight reste un symptôme complexe. L'insight clinique est l'aspect de l'insight lié à la conscience de la maladie et à son implication en termes de prise en charge thérapeutique. Il correspond à la connaissance globale de la maladie : conscience de souffrir d'une maladie mentale, des symptômes, des effets du traitement, des conséquences sociales ainsi qu'à la capacité d'attribution des symptômes à ce trouble mental.

D'un point de vue pronostic, l'altération de l'insight a été associée à la gravité de la maladie (31,32), aux déficits cognitifs (33,34), et aux troubles du fonctionnement social et professionnel (33,34). Il a été suggéré qu'un insight préservé permettrait de prédire de meilleurs résultats dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie (17,25,35). Il serait ainsi lié notamment à une meilleure observance du traitement (36,37) et à une réduction du risque de rechute et de réadmission à l'hôpital(38). Il est également important de tenir compte du fait que plusieurs auteurs ont démontré qu'un insight de bonne qualité a été associé à un risque de dépression

(39,45) alors qu'un insight altéré a été associé à une meilleure estime de soi et une meilleure qualité de vie chez les patients atteints de schizophrénie (39,40,46).

L'amélioration de l'insight est un objectif majeur du traitement de la schizophrénie. L'insight est un symptôme dynamique, qui peut évoluer dans le temps, en ce sens, l'identification de biomarqueurs lors de l'évaluation initiale des patients atteints de schizophrénie pourrait permettre d'initier des stratégies thérapeutiques ciblées visant à développer l'insight et cela le plus tôt possible dans la prise en charge de ces patients (41–44). Dans une revue récente de la littérature sur les études ayant été menées sur les mécanismes neuro-biologiques de l'insight (47) on constate l'implication de plusieurs régions cérébrales, avec une contribution significative des régions préfrontales telles que le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPC), le cortex orbito-frontal (OFC), les structures centrales médianes (CMS) et le cortex préfrontal ventrolateral (VLPC) (47); des régions pariétales avec le précuneus et le lobe pariétal inférieur (47) ceci soutenu au niveau anatomopathologique par une association entre l'altération des oligodendrocytes au niveau du lobe pariétal et une altération de l'insight (48–50) ; des régions temporales, de l'hippocampe et du fornix (51,52), de l'insula, du thalamus, du striatum et du cervelet, qui apparaissent également comme des structures importantes dans la conscience de soi (47).

A notre connaissance, il n'existe pas d'études sur les facteurs neurobiologiques prédictifs de l'évolution de l'insight chez les patients schizophrènes.

L'objectif de notre étude est d'identifier les facteurs prédictifs de neuroimagerie (SPECT) de la conscience de la maladie (SUMD) dans une population de patients atteints de schizophrénie.

2. Methodes

1/Participants :

Il s'agit d'une étude longitudinale monocentrique. Les données ont été collectées rétrospectivement à partir de la base de données du centre de référence sur la schizophrénie du CHU Sainte Marguerite (Marseille). Soixante patients ont été inclus dans notre étude. Les critères d'inclusions étaient : l'âge supérieur à 18 ans, la langue maternelle française, le diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5e version) établi lors d'un entretien clinique structuré (53), la stabilité clinique de la maladie (aucune indication d'hospitalisation à l'inclusion, stabilité clinique pendant au moins deux mois), le statut ambulatoire des patients, une IRM cérébrale normale, des patients majoritairement droitiers. Les patients inclus devaient avoir bénéficié d'un débit sanguin cérébral (99mTc ECD-SPECT) et avoir répondu à l'échelle d'évaluation de la conscience de la maladie : la SUMD (the Scale to assess Unawarness of Mental Disorders). L'intervalle entre la réalisation du SPECT à T0 et l'évaluation de la conscience de la maladie à T1 était en moyenne de 14,7 mois. **Figure 1**.

Le comité d'éthique local a approuvé les investigations (numéro d'enregistrement de l'essai clinique : 2019-98). Nos recherches ont été menées conformément à la Déclaration d'Helsinki et aux bonnes pratiques cliniques françaises (54,55). En particulier, les patients ont reçu une explication de l'étude et ont donné leur consentement écrit et éclairé après un examen clinique normalisé et structuré.

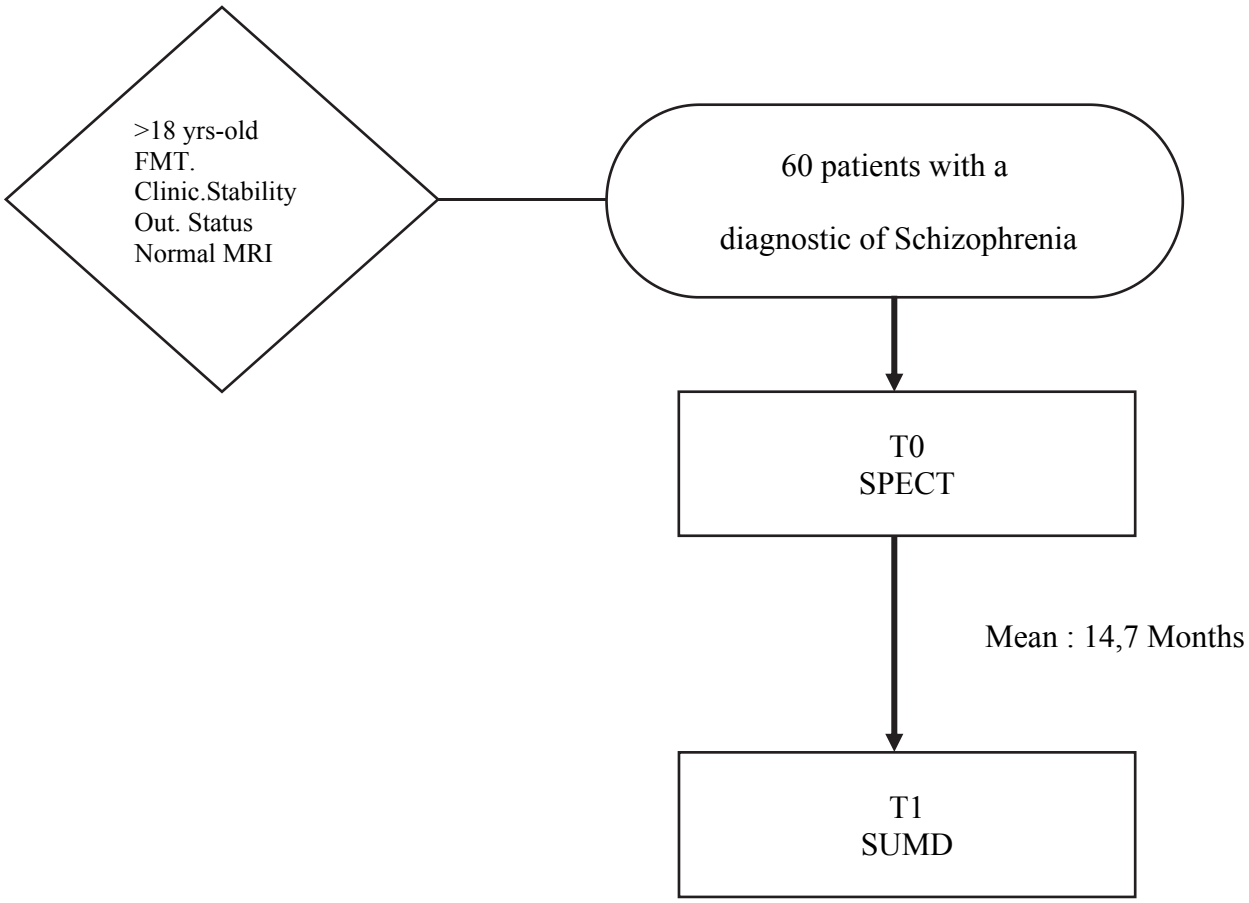


Fig 1 : Flowchart.
F.M.T : French Mother Tongue
Clinic.Stability : clinical stability
Out.Status : Outpatient status
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography
SUMD : Scale to assess Unawarness of Mental Disorders

2/Collection des données :

Les données suivantes ont été collectées :

1/ Données socio-démographiques : genre, âge, statut professionnel.

2/ Caractéristiques cliniques: La durée d'évolution de la maladie, l'évaluation de la sévérité des symptômes psychotiques en fonction de l'échelle des syndromes positifs et négatifs (PANSS) (56). Le PANSS a été décomposée en cinq facteurs (positif, négatif, hostilité-excitation, cognition et dépression), qui présentent un intérêt particulier pour notre étude parce qu'ils ont un lien potentiel avec l'insight (57). La qualité de vie a été évaluée via l'échelle SQOL 18 (Scale Quality of Life 18 items) qui est une échelle d'évaluation avec 8 sous-scores (vie affective, relation avec la famille, relation avec les amis, autonomie et estime de soi, résistance, bien-être psychologique, bien-être physique). L'évaluation de l'intensité des symptômes dépressifs a également été recueillie avec l'échelle CALGARY(58,59).

3/Information sur les traitements: antidépresseurs, thymorégulateurs, antipsychotiques de seconde génération, équivalent chlorpromazine (cumulative dose of antipsychotic drugs).(60)

4/ Données biologiques : dosage de la CRP et de la vitamine D.

3/Evaluation de l'insight :

Pour évaluer la conscience des troubles nous avons utilisé l'échelle SUMD (Scale to assess Unawareness of Mental Disorder), permettant une approche continue et multidimensionnelle (21,31) développée à l'origine par Amador et al. (17,19) qui ont proposé avec cet outil une mesure de l'insight dans laquelle sont prises en compte : la conscience qui renvoie à la reconnaissance des symptômes et l'attribution qui renvoie à la cause des symptômes. Il s'agit d'un hétéro-questionnaire semi-structuré. Dans cette étude, nous avons utilisé la version courte de la SUMD et nous nous sommes concentrés sur une seule dimension qui correspond aux trois premiers items généraux de la version courte de la SUMD (17,61) et qui évalue la conscience

globale de la maladie, plus précisément : item 1 : conscience de souffrir d'un trouble mental ; item 2 : conscience des effets des traitements ; item 3 : conscience des conséquences sociales de ce trouble mental. Chacun de ces éléments est coté de 1 à 3 : 1 : conscient, 2 : partiellement conscient / inconscient, 3 : inconscient. Le score est obtenu en additionnant les 3 items, donc un score total de 3 indique un bon insight (c.-à-d. conscient pour chaque item) et un score de 9 indique un insight altéré (c.-à-d. non conscient pour chaque item). Le questionnaire utilisé avait déjà été validé en français (62,63).

Cette échelle est l'outil le plus couramment utilisé dans l'étude de l'insight clinique, bien qu'il existe d'autres outils comme l'item G12 de la PANSS, l'échelle de Birchwood ou l'échelle Beck Cognitive Insight qui mesure l'insight cognitif.

Pour confirmer la validité de l'utilisation d'une seule dimension de l'insight, nous avons effectué deux types d'analyses. Tout d'abord, une analyse factorielle utilisant l'analyse en composantes principales (PCA) et la rotation varimax a été utilisée pour explorer la structure de l'instrument (validité structurelle) basée sur la matrice de corrélation. L'analyse en composantes principales est une technique appropriée pour identifier les dimensions sous-jacentes, car elle réduit le nombre de variables multiples en un plus petit nombre de variables qui décrivent les données le plus efficacement (64). Dans notre étude, la PCA a donné une dimension expliquant 75,3 % de la variance. De plus, lorsque des éléments sont utilisés pour former une dimension, ils doivent avoir une cohérence interne. Les items doivent tous mesurer la même chose, de sorte qu'ils doivent être corrélés les uns aux autres (65). Un coefficient utile pour évaluer la cohérence interne est l'alpha de Cronbach (66). Dans notre étude, la fiabilité interne (alpha de Cronbach) était à un niveau acceptable de 0,83.

4/ Protocole Single Photon Emission Computed Tomography:

Nous avons effectué un SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) cérébral chez tous les participants en utilisant la même caméra dans les mêmes conditions (67) . Cette procédure a eu lieu le même jour que la mesure de l'insight. Les participants ont reçu une injection de 740 MBq de 99mTc ECD et se sont reposés pendant 1 heure dans un environnement calme, les yeux fermés. 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. Une étude groupe par groupe a ensuite été réalisée en utilisant SPM8 au niveau du cerveau entier (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) sur MATLAB (Mathworks Inc.). Les images ont été initialement converties du DICOM au format Analyze en utilisant l'IRMcro (www.mricro.com) et transférées au SPM. Les données ont ensuite été normalisées avec l'atlas de l'Institut neurologique de Montréal (MNI) au moyen d'une transformation affine de 12 paramètres suivie de transformations non linéaires et d'une interpolation trilinéaire. Les dimensions des voxels résultants étaient de 2x2x2x2 mm. Les données standardisées ont ensuite été lissées à l'aide d'un filtre gaussien (pleine largeur à un demi-maximum de 8 mm) pour brouiller les variations individuelles de l'anatomie gyrale et pour augmenter le rapport signal/bruit. Nous avons effectué une analyse de corrélation entre la perfusion SPECT cérébrale à l'inclusion et l'évaluation de l'insight clinique à la fin du suivi. Nous avons utilisé l'outils "mise à l'échelle proportionnelle" pour vérifier les variations individuelles de la perfusion cérébrale globale. Nous avons obtenu les cartes SPM (T) avec un niveau seuil significatif voxel $p < 0,005$, non corrigées avec une taille des clusters > 114 voxels après simulations de Monte Carlo. Les valeurs normalisées de la perfusion des clusters significatifs ont ensuite été extraites. Enfin, les coordonnées MNI ont été converties en

coordonnées de Talairach, et les structures cérébrales ont été identifiées à l'aide du Talairach. Daemon database (*www.talairach.org/daemon.html)*.

5/Analyses Statistiques :

Tout d'abord, nous avons effectué une analyse de régression linéaire pour déterminer si une variable sociodémographique ou clinique prédisait le score de la SUMD à T1. Le seuil de significativité des résultats était $p<0,05$. Dans une deuxième étape, une analyse de corrélation entre le score SUMD à T1 et l'ensemble de la perfusion cérébrale a été effectuée. A l'issue de cette analyse, 4 groupes (clusters) correspondant aux différentes régions du cerveau ont pu être déterminés. Enfin, une analyse de régression multiple a été effectuée afin de voir comment l'hypoperfusion de ces régions cérébrales prédisait le score SUMD à T1. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 25.0.

3. Resultats

1/ Caractéristiques des patients :

Soixante patients âgés en moyenne de 32,6 ans (écart-type (ET : 8,0 ans), dont 48 hommes ont participé à cette étude. Le **tableau 1** présente les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des soixante patients inclus. La durée moyenne de progression de la maladie était de 11,08 ans (écart-type : 6,9 ans). La sévérité de la maladie était modérée, avec un score total moyen de la PANSS à 63 (écart-type : 18,14). Des antipsychotiques de deuxième génération étaient prescrit chez 91,7 % des patients et des antidépresseurs et des thymorégulateurs chez 40 % des patients.

Le score moyen de la CALGARY était de 4,00 (écart-type : 4,334) et le score moyen de la qualité de vie totale (SQOL 18) était de 58,10 (écart-type : 11,70). Pour les paramètres biologiques, les taux moyens de vitamine D et de CRP étaient respectivement de 44, 36 (ET : 24,04) et 3,53 (ET : 4,90).

Table 1: Sociodémographic and clinical characteristics of patients with schizophrenia

Variables	**Whole Group** N= 60
Age, mean yr (sd)	32,56 (8,95)
Male Sex no. (%)	48(80)
Duration of disease progression, yr (sd)	11,08 (6,890)
Professional status, no. (%) Active Jobless Disability Student Retired person Missing information	 4(6,7) 21(35,0) 20(33,3) 4(6,7) 1(1,7) 10(16.7)
Second génération antipsychotics no. (%)	55(91,7)
Chlorpromazine equivalent daily dose	704,32 (508,85)
Antidepressants and thymoregulator, no. (%)	24(40)
PANSS, total score, mean (sd) Positive factor Negative factor Hostility-excitation factor Depressive factor Cognitive factor	63,00(18,14) 10,88(5,120) 19,33(8,30) 6,66(2,99) 10,76(4,41) 15,53(7,74)
Sqol 18 total score, mean (sd) PsW SE Rfa RFr RE PhW AU SL	58,10(11,70) 9,30(3,44) 6,30 (2,40) 7,33(1,94) 6,50(2,33) 10,75(2,74) 5,97(1,93) 7,15(2,07) 4,80(2,15)
Sumd T0	3,90 (1, 39)
Calgary total score, mean (sd)	4,00(4,334)
CRP, mg/l (sd)	3,53(4,90)
Vitamine D, nmol/l (sd)	44,36(24,04)

PANSS: Positive and Negative Sydrome Scale.; S-QoL18: Scale Quality of Life 18 items: PsW: psychological well-being; SE: self-esteem; RFa: family relationships; RFr: relationships with friends; RE: resilience; PhW: physical well-being; AU: autonomy; and SL: sentimental life. CDSS: Calgary depression scale for Schizophrénia. SUMD: The Scale to assess Unawareness of Mental Disorder

2/ Facteurs prédictifs à T0 du score SUMD à T1 :

Aucune variable Clinique ou socio-démographique à T0 ne prédisait de manière significative (p>0.05) le score SUMD à T1, hormis le score SUMD à T0 **(Tableau 2).**

Table 2 : Linear regression analysis of clinical and socio-demographic variables at T0. Dependent variable : SUMD score T1, Bêta : standardized coefficient

Variables	Bêta	t	Sig.
Age	0,152	0,841	0,408
Duration of disease progression,	-0,190	-1,132	0,268
Chlorpromazine equivalent daily dose	-0,089	-0,693	0,494
PANSS, total score,	-0,403	-0,914	0,369
Positive factor	0,093	0,461	0,649
Negative factor	0,517	2,007	0,055
Hostility-excitation factor	0,056	0,365	0,718
Depressive factor	-0,256	-1,246	0,224
Cognitive factor	0,442	1,638	0,113
Sqol 18 total score	-0,235	-1,840	0,071
PsW	-0,220	-1,517	0,141
SE	-0,009	-0,046	0,964
Rfa	-0,295	-1,730	0,095
RFr	0,008	0,057	0,955
RE	0,232	1,791	0,084
PhW	0,262	1,706	0,100
AU	-0,272	-1,740	0,093
SL	-0,125	-0,934	0,358
Calgary total score	-0,093	-0,487	0,630
Sumd T0	0,595	5,536	0,000
CRP	0,262	1,823	0,079
Vitamine D	0,227	1,547	0,134

3/ Corrélations entre la perfusion cérébrale à T0 et le score SUMD à T1:

Dans l'hémisphère gauche, le score SUMD à T1 était significativement corrélé de manière négative avec la perfusion cérébrale à T0 : au niveau du gyrus temporal inférieur (BA : Brodmann Area : 20) ainsi que dans la partie interne du lobe temporal au niveau du gyrus parahippocampique, du gyrus fusiforme (BA 37), du cortex périrhinal (BA 35 et 36) , du cortex endonasal postérieur (BA 28), du lobe limbique. Enfin, cette corrélation négative apparaissait également au niveau lobe postérieur du cervelet.

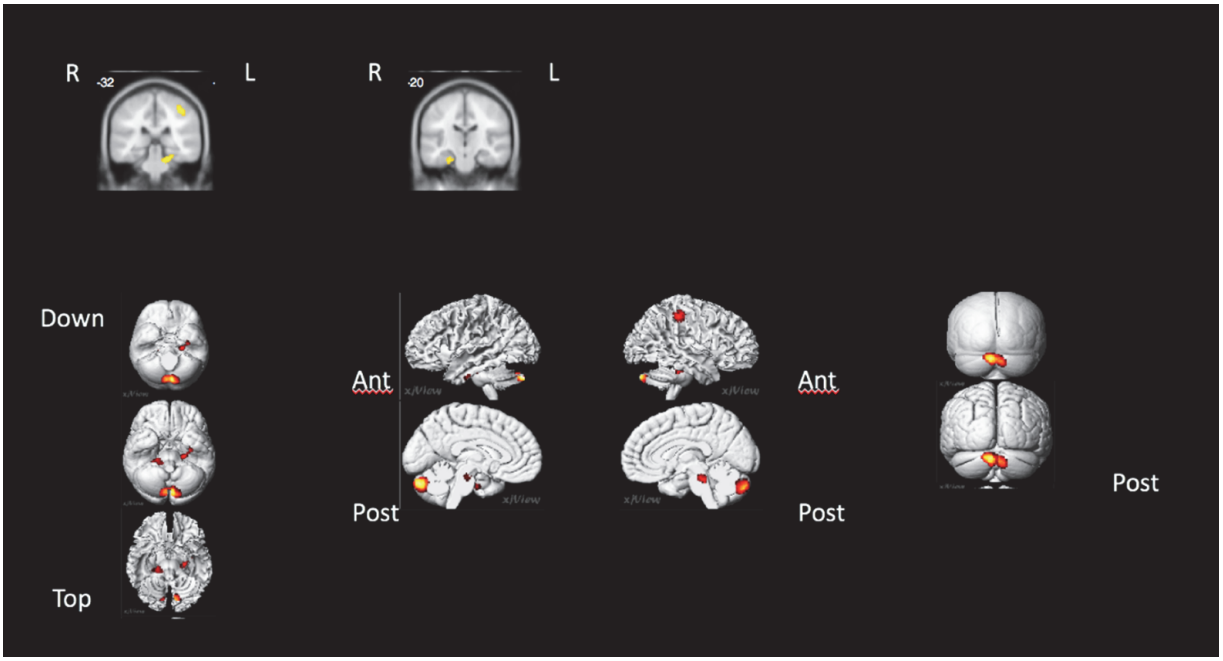
Dans l'hémisphère droit, le score SUMD à T1 était significativement corrélé de manière négative avec la perfusion cérébrale à T0 : au niveau frontal dans le gyrus pré-central (BA 4), au niveau pariétal dans le gyrus post central, le gyrus supra marginal (BA 40) et la partie inférieure du lobe pariétal. Cette corrélation négative apparaissait également dans la partie interne du lobe temporal : dans le gyrus parahippocampique, le gyrus fusiforme (BA 37), le cortex périrhinal (BA 36), le lobe limbique et enfin dans la partie antérieure du cervelet.

Ces régions cérébrales correspondant à plusieurs clusters. **(Tableau 3, Fig 2).**

Table 3 : MNI cords significantly found in single-photon emission tomography in 60 schizophrenic patients. Voxel level significance uncorected p < 0.005 with k > 114.

Brain region	**Cluster Equiv K**	**T-Score**	**p-Value Voxel (=peak)**	**MNI coordinate,mm**		
				x	**y**	**z**
Posterior cerebellum (Cluster 1)	828	4,62	0,000	-4	-86	-32
Left temporal (Cluster 2)	222	3,30	0,001	-24	-22	-24
Anterior right cerebellum Cluster 3	162	3,46	0,001	16	-30	-24
Right central (Cluster 4)	138	3,49	0,000	38	-32	52

Figure 2 : Significant anatomical location in single-photon emission tomography of perfusion predicting clinical insight. Voxel level significance uncorected p<0.005 with k > 114.



4/ Perfusion cérébrale à T0 prédictive du score SUMD à T1.

Parmi les 4 Clusters initialement définis dans l'analyse de corrélation, l'hypoperfusion cérébrale prédit le score SUMD à T1 dans 3 clusters correspondant aux régions cérébrales suivantes (p<0,0001) : Cervelet postérieur (Cluster 1 : p=0,0298) ; temporal gauche (Cluster 2 : p=0,0063), central droit (Cluster 4 : p=0,0218), expliquant 59% de la variance. Ces résultats montrent que la perfusion cérébrale dans le cervelet postérieur, le lobe temporal gauche et le central droit est d'autant plus faible que le score SUMD au T1 est élevé. **(Tableau 4).**

Table 4 : Multiple regression analysis

Brain région	Statistic	**p-value cluster**
Posterior cerebellum (Cluster 1)	-2,23016	0,0298
Left temporal (Cluster 2)	-2,84282	0,0063
Right central (Cluster 4)	-2,36152	0,0218

4. Discussion :

L'objectif de notre étude était de déterminer si la perfusion cérébrale initiale pouvait prédire une altération tardive de l'insight, nos résultats montrent qu'une hypoperfusion des régions temporales gauche, frontale droite (gyrus pré-central), pariétale droite, et cérébelleuse postérieure, prédisait un insight altéré.

Nos résultats sont en accord avec ceux d'études antérieures menées chez des patients atteints de schizophrénie qui ont montré des altérations d'un réseau neuronal complexe lié à un défaut de conscience de la maladie mentale, impliquant des régions frontale, temporale et pariétale (67–73) . En général, les études structurales suggèrent que l'altération de l'insight clinique est largement associée à une diminution de la matière grise dans le lobe frontal ainsi que dans le lobe temporal et pariétal et dans les régions sous-corticales (47). Cependant, certaines études ne retrouvent pas cette différence de volume de matière grise dans ces régions en fonction de la qualité de l'insight (74,75). Les études de neuroimagerie fonctionnelle sur l'insight ont également mis en évidence le rôle important des régions frontale, temporale et pariétale (47), ce qui est en accord avec nos résultats. De plus, notre étude souligne également l'implication du cervelet dans l'insight, ce qui est intéressant lorsque l'on regarde les données récentes de la littérature (76–78).

Au niveau temporal gauche, nos résultats montrent une hypoperfusion cérébrale liée à une altération de l'insight, les régions impliquées sont le gyrus temporal inférieur (BA 20) ainsi que la partie interne du lobe temporal au niveau du gyrus parahippocampique, le gyrus fusiforme (BA 37), le cortex périhinal (BA 35 et 36) et le cortex endonasal postérieur (BA 28), ces dernières structures faisant partie intégrante du système limbique avec un rôle crucial dans le traitement des émotions et des fonctions mnésiques. Plusieurs études ont fait état d'une association entre les régions du lobe temporal et l'insight (70,79). D'un point de vue structurel, une étude longitudinale de deux ans menée en IRM sur 110 patients présentant un premier épisode psychotique a observé l'évolution de l'insight (SUMD) par rapport au volume de matière grise initiale, il apparaît qu'un volume initial plus important de matière grise dans les régions temporales et pariétales est corrélé avec un meilleur score d'insight clinique au fil du temps (80) . Bergé and al. (77) ont également retrouvé en IRM structurale une diminution du volume de matière grise au niveau frontal et temporal gauche et au niveau du cervelet. On retrouve également dans la littérature une diminution de l'épaisseur corticale du lobe temporal et du cortex préfrontal dorsolatéral en lien avec un insight altéré (42). En recherche d'imagerie fonctionnelle : l'hypoperfusion temporale chez les patients schizophrènes a été décrite à plusieurs reprises dans la littérature, en particulier lors de l'exploration de l'insight et des capacités mnésiques. En effet, d'un point de vue cognitif : une étude récente a identifié l'acquisition de la mémoire comme étant le seul prédicteur significatif connu et valide de l'insight après un entraînement neurocognitif observé en comparaison à un groupe de sujets sains (81). De plus, l'insight conceptualisé comme autoreprésentation (30), est particulièrement fondé sur la mémoire épisodique chez les patients atteints de schizophrénie (82). Fait intéressant, on retrouve également dans la littérature une méta-analyse récente de 17 études qui résume les recherches visant à déterminer si les déficits d'apprentissage verbal (évaluation de la mémoire verbale épisodique RL/RI) sont liés à une réduction bilatérale du volume

hippocampique chez les patients schizophrènes ou à risque de schizophrénie et chez les témoins sains, les résultats indiquent que le volume hippocampique a une incidence immédiate et retardée sur l'apprentissage verbal chez les patients atteins de schizophrénie et fournissent ainsi de nouvelles preuves du trouble hippocampique dans la pathophysiologie de la schizophrénie(83).

Nos résultats montrent également une hypoperfusion des régions motrices et somatosensorielles : plus précisément, l'implication du gyrus pré-central (BA 4) qui correspond au cortex moteur primaire et du gyrus post-central (BA 3,2,1) qui correspond au cortex somesthésique primaire responsable du traitement des informations sensorielles reçues via les afférences du thalamus. L'hypoperfusion de ces régions dans notre étude peut être intéressante étant donné la littérature actuelle qui suggère que les troubles moteurs et somatosensoriels pourraient faire partie des symptômes de la schizophrénie et pourraient être observés chez les patients étant naïf de tout traitement pharmacologique.

D'un point de vue moteur, une revue de la littérature soutient l'idée que les symptômes moteurs sont étroitement liés aux troubles neurodéveloppementaux de la schizophrénie et à une dimension syndromique distincte avec sa propre pathophysiologie(84). En IRMf : des auteurs retrouvent qu'une hyperconnectivité aberrante au repos dans le système moteur est associée à des anomalies motrices dans les troubles du spectre schizophrénique (85). Par ailleurs, d'autres auteurs ont également identifié en IRMf un traitement aberrant des forces dans la schizophrénie lors de la génération d'un acte moteur volontaire ou lors d'une sensation tactile reçue, ils concluent à des altérations dans le codage des forces dans le domaine moteur et somatosensoriel chez les patients schizophrènes (86). Enfin, d'autres équipes ont montré une diminution de l'activation du cortex sensorimoteur qui pourrait être impliquée dans la pathogenèse des signes neurologiques légers (Neuro Soft Signs) (87,88). Ainsi, l'étude du cortex sensori-moteur dans

l'insight est intéressante car on peut penser que les dysfonctionnements dans le traitement de l'information au niveau moteur et sensoriel pourraient avoir un impact sur les capacités d'auto représentation via l'interaction du patient avec son environnement et ainsi altérer l'insight dans la schizophrenie. Cette hypothèse est étayée par un article résumant les travaux en cours sur le rôle des représentations de l'action et du système moteur dans les mécanisme d'auto-reflexion et de représentation de soi (89).

D'autre part, l'implication du lobe pariétal dans l'insight a été démontrée à plusieurs reprises, avec notamment l'implication de la partie supéro-médiane du lobe pariétal (precuneus) (67,76). Nos résultats retrouvent une hypoperfusion de la partie inférieure du lobe pariétal droit : il est important de noter qu'à ce niveau on retrouve le gyrus supra-marginal (AB40) et le gyrus angulaire (AB39) qui sont respectivement impliqués dans la mémoire de travail verbale et visuelle. Ces régions(76) sont également situées dans le cortex associatif somatosensoriel au carrefour temporo-pariéto-occipital et sont aussi des régions clés pour les praxies et les gnosies. De plus, le lobe pariétal inférieur possède des neurones spécialisés impliqués dans le réseau des neurones miroirs qui auraient un rôle dans les cognitions sociales par leur rôle dans l'interprétation des actions et des gestes des autres et donc dans la définition de la frontière entre soi et le non-soi (90). Ces résultats sont en accord avec les résultats d'une étude précédente en (IRMF), qui retrouve au cours d'une tâche d'auto-évaluation examinant la conscience de soi et les traits de personnalité, une association entre l'hypoactivation du lobe pariétal inférieur droit et un insight altéré (91). Au niveau anatomopathologique, certains auteurs constatent une altération (= déficience) des oligodendrocytes au niveau pariétal inférieur (BA 39 et BA 40) dans une population de patients atteints de schizophrénie en comparaison avec un groupe de sujets sains et retrouvent que cette altération serait associée à un déficit de conscience de la maladie chez ces patients malades (48–50). Sappara et al. ont récemment apporté un soutien

empirique concernant le lien entre le dysfonctionnement de la mémoire de travail et le défaut d'insight (76).

L'hypoperfusion retrouvée au niveau du lobe pariétal droit par rapport au lobe pariétal gauche peut également suggérer une asymétrie cérébrale. Bien que les mécanismes neuronaux d'un défaut de conscience de la maladie soient encore à l'étude, l'anosognosie en neurologie est souvent associée à des lésions de l'hémisphère cérébral droit secondaires à un AVC, des mécanismes neurodégénératifs ou des lésions cérébrales (92), particulièrement dans le cortex préfrontal et parieto-temporal (93). Dans ce contexte l'altération de la conscience de la maladie reposerait sur l'activité dominante de l'hémisphère gauche résultant d'un dysfonctionnement dans l'hémisphère droit, cette hypothèse pouvant ainsi servir de modèle afin d'étudier l'altération de la conscience des trouble d'autres affections et notamment neuropsychiatriques, comme la schizophrénie (94–96). Le manque d'insight dans la schizophrénie a également été associé à des réductions volumétriques dans les régions fronto-temporo-pariétales droite (96–98). Récemment, des auteurs ont également fourni des éléments en faveur d'une réduction de la latéralisation de l'activité cérébrale pendant le traitement des tâches motrices, somatosensorielles ainsi que du langage chez les patients atteints de schizophrénie. (99).

En analyse de connectivité fonctionnelle, certains auteurs concluent que le manque de conscience de la maladie augmenterait de manière inappropriée la connectivité du réseau de fonctionnement par défaut (DMN: Default Mode Network) avec des régions de l'hémisphère gauche (gyrus angulaire, insula, etc.), ils émettent ainsi l'hypothèse d'une plasticité de la connectivité : une augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos apparaitrait comme mécanisme dynamique d'adaptation (100). Dans cette perspective, des études sur l'apprentissage moteur à long terme ont montré que l'entraînement moteur augmente l'activité de repos. Un autre équipe retrouve lors d'imageries fonctionnelles qui mesurent l'activité

cérébrale au moment du déni de la maladie, des différences dans l'activité cérébrale bilatérale, avec une augmentation généralisée de l'activité de l'hémisphère gauche et une activation accrue de la jonction temporo-pariéto-occipitale gauche et du cortex préfrontal interne gauche en association avec le déni de la maladie (101).

Enfin**,** l'un des faits intéressants de nos résultats concerne l'hypoperfusion cérébelleuse, en effet, bien que traditionnellement considéré comme jouant un rôle important dans la coordination motrice, le cervelet est de plus en plus suggéré pour jouer un rôle dans le traitement des émotions et des théories de l'esprit, ainsi que pour montrer des anomalies structurelles et fonctionnelles de la schizophrénie (102–108)(109,110). Une récente revue de la littérature portant sur le rôle spécifique du cervelet dans les déficits de reconnaissance émotionnelle et des théories de l'esprit dans la schizophrénie étudié en neuroimagerie fonctionnelle a révélé une altération de l'activité au niveau de régions cérébelleuses postérieures impliquées dans les émotions et la cognition des patients atteints de schizophrénie. Dans cette étude, les auteurs concluent qu'une activité cérébelleuse plus faible chez les patients malades par rapport aux témoins sains pendant le traitement émotionnel pourrait contribuer à un émoussement affectif et à diminuer la capacité des patients à reconnaître les émotions chez autrui (102). Les théories existantes sur les fonctions du cervelet suggèrent qu'il influencerait les fonctions motrices et cognitives supérieures par le biais de boucles de rétro-contrôle via un circuit cortico-cérébelleux-thalamo-cortical.

Une hypothèse appelée " dysmétrie cognitive " soutien que l'altération de l'intégration de ces circuits dans la schizophrénie, conduirait à un défaut de traitement, de priorisation, de récupération, de coordination. D'autres auteurs soutiennent également que le cervelet joue un rôle clé dans le contrôle cognitif et émotionnel par le traitement des erreurs (108), avec des rôles potentiels dans le renforcement de l'apprentissage (111). A l'état de repos, des

modifications de la connectivité au niveau du cervelet chez les patients atteints de schizophrénie ont montré que certaines régions cérébelleuses présentaient une augmentation de la connectivité avec le cortex préfrontal et sous-cortical ainsi qu'une diminution de la connectivité avec cortex visuel et sensorimoteur, ces résultats suggèrent que des anomalies du cervelet et de la boucle cérébelo-subcorticale et corticale pourraient contribuer aux mécanismes sous-jacents de la schizophrénie (112). En ce qui concerne les études menées sur l'insight, on peut noter qu'au niveau structurel, il semble y avoir une corrélation significative entre le manque d'insight et la réduction de la matière grise dans le cervelet (77). Au niveau fonctionnel : Sappara et ses collaborateurs supposant que le déficit d'insight reflèterait un déficit cognitif secondaire à des anomalies cérébrales dans des régions impliquées dans les fonctions cognitives d'ordre supérieur, ont étudié les mécanismes neuronaux qui sont liés à la mémoire de travail chez des patients atteints de schizophrénie avec un insight préservé et altéré. Ainsi, ils retrouvent une plus grande activité bilatérale au niveau du précuneus et du cervelet pendant les tâches liées à la mémoire de travail chez les patients ayant un insight préservé par rapport à ceux dont l'insight était altéré. Enfin, ces résultats suggèrent également l'implication du circuit cortico-cérébelleux-thalamo-cortical dans l'insight chez les patients atteints de schizophrénie (76).

Ainsi, les résultats d'études structurelles et fonctionnelles montrent que l'insight est associé à de multiples régions cérébrales impliquées dans les processus moteurs, sensoriels, cognitifs et émotionnels.

Le résultat principal de notre étude concerne la nature prédictive de la perfusion cérébrale par rapport à l'insight. Ceci suggère que l'identification précoce des régions hypoperfusées du cerveau et donc des processus cognitifs médiés par ces régions pourrait permettre d'initier des stratégies thérapeutiques ciblées visant à développer l'insight le plus tôt possible dans la prise en charge de ces patients. Par exemple, des gains importants en matière

d'insight peuvent être obtenus en concentrant la remédiation cognitive sur des tâches d'entraînement mnésique et sur les stratégies d'encodage épisodique. Une étude récente a identifié l'acquisition de la mémoire comme étant le seul prédicteur significatif connu et valide de l'insight étudiée après un entraînement neurocognitif comparativement à un groupe de sujets sains (81). D'autre part, l'insight conceptualisé comme autoreprésentation (30), est particulièrement fondé sur la mémoire épisodique chez les patients atteints de schizophrénie (82). Fidzon et al. (113) and Gsottscheinder and al. (114) ont démontré l'efficacité de l'entraînement cognitif ciblant les processus d'encodage épisodique pour améliorer le fonctionnement de la mémoire chez les patients schizophrènes. Plus récemment, Sapara et coll. ont appuyé le lien entre le dysfonctionnement de la mémoire de travail et le manque d'insight observé en analyse d'imagerie fonctionnelle au cours d'une tâche d'évaluation de la mémoire de travail entre des patients schizophrènes avec insight préservé et altéré ainsi que chez des sujets sains (76).

Notre étude comporte certaines limites :

L'une des limites de notre étude est que le score SUMD à T0 prédit également le score SUMD à T1, cette relation peut s'expliquer en partie par la faible variation entre le score SUMD à T0 et celui à T1, respectivement 3,90 (SD : 1,386) et 4,07 (SD : 1,755), peut-être due à l'effet plafond de la SUMD. Cependant, nous observons que si nous ne conservons que le score T0 pendant l'analyse de régression, nous n'obtenons que 35 % d'explication de la variance, ce qui n'est pas suffisant pour expliquer complètement le score SUMD à T1. On peut donc considérer que la prédiction du score SUMD à T1 par perfusion cérébrale reste intéressante. Ensuite, notre échantillon de patients n'est peut-être pas représentatif de l'ensemble de la population des patients schizophrènes, bien que dans notre étude nous ayons inclus des patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie en incluant tous les sous-types, notre échantillon était

essentiellement composé d'hommes d'âge moyen, caucasiens, avec une maladie de sévérité modérée et dont la durée moyenne d'évolution était supérieure à 10 ans, en moyenne ne présentant pas de symptômes dépressifs et qui avaient un niveau de vie satisfaisant. De plus, l'insight est un symptôme complexe, qui varie en fonction de facteurs internes et externes (socioculturels, pathologiques et psychologiques), ce qui demeure une limite importante à prendre en compte lors de son évaluation, puisque la conscience d'une maladie peut être influencée en dehors des facteurs psychopathologiques par la culture du patient, ses croyances et son histoire personnelle (25,26). La confirmation est donc requise dans des groupes de patients plus diversifiés et plus importants. Les patients présentant des symptômes négatifs ou cognitifs sévères devraient faire l'objet d'un d'investigation afin de déterminer si les zones cérébrales trouvées dans nos résultats peuvent être identifiées quel que soit la gravité de ces symptômes D'autre part, dans notre étude, nous avons utilisé un seul instrument de mesure de insight (SUMD) dans sa version courte, bien que la SUMD soit valide et fiable pour évaluer la conscience des troubles (19), une utilisation standardisée avec l'utilisation de toutes les dimensions de la SUMD serait donc intéressante, afin d'optimiser les propriétés psychométriques de cet outil (115) (43,69,116). De plus, les trois items de la SUMD que nous avons utilisés pourraient être étudiés séparément pour faciliter les comparaisons avec d'autres rapports de neuroimagerie. Enfin, il convient également de noter que des recherches antérieures ont montré qu'il existe une corrélation modérée entre les hétéro-questionnaires et les auto-questionnaires chacun pouvant mesurer un aspect différent de l'insight (117). Il serait intéressant de savoir si nos conclusions peuvent être reproduites par d'autres échelles de mesure de l'insight.

5. Conclusion :

Cette étude identifie les facteurs prédictifs de neuroimagerie (SPECT) de l'insight (SUMD) dans une population de patients atteints de schizophrénie. Les résultats suggèrent que l'hypoperfusion d'un réseau sensorimoteur et limbique impliquant le lobe frontal (gyrus pré-central), temporal gauche, pariétal droit et du cervelet postérieur est liée à une altération de l'insight. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études portant sur les régions du cerveau impliquées dans l'insight dans la schizophrénie, ainsi qu'avec les données actuelles de la littérature sur le rôle du cervelet et du cortex sensorimoteur dans la conscience de la maladie. La réalisation du SPECT dans l'évaluation initiale des patients atteints de schizophrénie semble pertinente. En effet, grâce aux données prédictives sur la perfusion cérébrale, des stratégies thérapeutiques ciblées influençant l'insight des patients atteints de schizophrénie pourraient être mises en œuvre le plus tôt possible dans leur prise en charge.

6. Remerciements:

Nous remercions le Centre de référence schizophrénie de l'Hopital Universitaire Sainte Marguerite de Marseille, ainsi que les responsables du service médical du département de psychiatrie et de médecine nucléaire de la Timone, Professeur Eric Guedj, Professeur Christophe Lançon, Docteur Catherine Faget-Agius qui ont participé à la réalisation de cet article. Nous remercions également les infirmières Nathalie Bochu, Marie-Paule Bonetti et Emilie Gonzales et Martine Garrido pour leur aide dans la collecte des données.

IV. Le cas de Mademoiselle L.

Mlle L, 28 ans est adressée par son psychiatre traitant à l'hôpital de jour, centre expert schizophrénie pour évaluation clinique chez une patiente présentant un diagnostic de schizophrénie.

A. Eléments biographiques et environnement familial

Mlle L vit actuellement chez son père à Avignon, sa mère vit en Ecosse d'où elle est originaire. Ses parents se sont séparés lorsqu'elle avait 5 ans. Mlle L est fille unique.

Elle est née en France, y a passé son enfance puis son adolescence et a ensuite vécu plusieurs années en Ecosse avec sa mère entre 21 ans et 26 ans. Elle a appris à parler l'anglais et le français dès son enfance au contact de ses deux parents. Elle possédait un appartement en location qu'elle avait obtenu grâce à l'aide de son père mais qu'elle a rapidement restitué devant des difficultés à être autonome pour l'entretien de l'appartement ainsi que pour la préparation des repas et la gestion du budget, son père rapporte qu'elle avait tendance à s'isoler et à s'ennuyer dans cet appartement.

Elle est célibataire et n'a pas enfant. Au niveau social, elle est en contact avec un groupe d'amis avec qui elle passe la plupart de ses après-midis. Son père est par ailleurs la personne ressource de son entourage qui l'aide dans ses démarches administratives.

Elle pratique de la boxe de façon occasionnelle et passe beaucoup de temps sur son téléphone portable.

Elle est actuellement sans emploi et bénéficie d'une prise en charge à 100% au titre d'une Affection Longue Durée (ALD) ainsi que de l'Allocation Adulte Handicapé (AAH).

Elle est titulaire du permis de conduire qu'elle a obtenu en Ecosse mais ne conduit pas, elle souhaiterait reprendre des heures de conduite.

B. Scolarité/ Projet Professionnel :

Mademoiselle L est décrite par son père comme une enfant joyeuse, vive et sociable. Il décrit un parcours scolaire toujours « de justesse » jusqu'en 3ème où elle n'obtient pas son brevet. Elle s'engage alors dans un Brevet d'Etude Professionnel métier du secrétariat qu'elle ne parvient

pas à obtenir, on note que pendant la formation elle est exclue temporairement mais à plusieurs reprises en raison d'une consommation de cannabis dans l'établissement.

A 21 ans, elle part alors rejoindre sa mère en Ecosse et entame une formation pour obtenir le diplôme d'entraineur sportif, elle rapporte avoir obtenu ce diplôme mais n'aurait jamais exercé. Actuellement elle souhaiterait s'engager dans des missions bénévoles auprès des animaux.

C. Antécédents personnels et familiaux :

Sur le plan personnel :

Au niveau de la grossesse et du neuro-développement : Mlle L est née un peu avant le terme, d'une grossesse sans complication et d'un accouchement par césarienne, la patiente n'a pas été allaitée. On ne retrouve pas de retard du développement psychomoteur, ni de notion de suivi pédopsychiatrique ou orthophonique dans l'enfance.

Dans les antécédents psychiatriques, on retrouve 4 hospitalisations en psychiatrique en soin libre, 1 tentative de suicide en Ecosse il y a 3 ans par Intoxication Médicamenteuse Volontaire.

Mlle L. ne présente pas d'antécédent médico-chirurgicaux particuliers.

Facteurs de risques cardio-vasculaires : TABAC

Sur le plan familial :

Antécédents familiaux psychiatriques : on retrouve un diagnostic de schizophrénie chez la grand-mère maternelle ainsi qu'un épisode dépressif chez la mère.

On ne retrouve pas d'antécédents médicaux et notamment pas d'antécédent neurologique particulier.

Consommation de toxiques :

TABAC : 12 cigarettes par jour depuis l'Age 16 ans, période d'arrêt pendant 4 ans de 21 à 25 ans

CANNABIS : 17 ans à 21 ans : 2 joints par jours, actuellement 1 par semaine plutôt en collectivité.

COCAINE : depuis 3 mois 0.5 gramme par jour dans l'après-midi : semble améliorer les symptômes négatifs : elle y recherche une sensation d'exaltation, et le comblement d'un sentiment d'ennui.
KETAMINE : une prise avec un souvenir négatif : expérience de déréalisation et dépersonnalisation, ne continue pas cette consommation.

D. Traitement :

Traitement médicamenteux actuel :
SOLIAN 400mg 1-0-1

Traitements médicamenteux antérieurs :
ABILIFY MAINTENA 300mg tous les 28 jours
RISPERDAL 4mg/jour (EI : prise de poids et Aménorrhée)
VALIUM

E. Histoire de la maladie :

Mademoiselle L part à 21 ans (2011) en Ecosse et suit sa formation d'entraineur sportif pendant 3 ans. A partir de 2014 elle décrit un isolement social progressif avec repli au domicile qui aurait duré environs deux ans. Au printemps 2017, on note l'apparition de symptômes délirants de thématique persécutoire ainsi que des sensations de télépathie. Elle décrit de manière réactionnelle une recrudescence anxieuse ayant conduit à un fléchissement thymique compliqué d'une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire (sur un mode impulsif dans un contexte de sentiment de percussion aigue), elle est alors hospitalisée en Ecosse en hôpital psychiatrique durant une semaine, cette hospitalisation conduit à l'apaisement partiel des symptômes. Nous ne savons pas si des traitements neuroleptiques ont été prescrits à ce moment-là.
Quelques mois plus tard il apparait une recrudescence des symptômes de persécution de mécanismes hallucinatoire (hallucinations acoustico-verbales) et interprétatif, avec persistance des hallucinations intrapsychiques à type de télépathie, elle est à nouveau hospitalisée en Ecosse puis est rapatriée rapidement en France pour la suite de la prise en charge à Toulouse pendant 4 mois où est introduit un traitement par Solian jusqu'à 400mg par jour. La patiente présente progressivement une amélioration des symptômes productifs mais des symptômes négatifs

apparaissent : apragmatisme et contact figé. Elle poursuit ensuite les soins en clinique à Villeneuve-lès-Avignon d'octobre 2017 à décembre 2017. Son traitement neuroleptique est alors changé en faveur du RISPERDAL 4mg/ jour le soir et XANAX 0.5mg si besoin.
A sa sortie elle retourne vivre chez son père et débute un suivi ambulatoire au Centre Médico Psychologique où un nouveau changement de traitement est effectué en faveur de l'ABILIFY 30mg.
En Septembre 2018 elle connait une nouvelle hospitalisation en clinique pendant 4 jours, à sa demande, devant une recrudescence anxieuse secondaire à des symptômes délirants hallucinatoires envahissants : hallucinations acoustico-verbales et hallucinations intrapsychiques (vol de pensée, impression que son âme sœur envahit ses pensées, transmissions de pensées), ces symptômes apparaissent dans un contexte de rupture thérapeutique. L'adhésion aux phénomènes délirants est totale lors de cet épisode aigu. Un traitement par Neuroleptique d'action prolongé (NAP) par ABILIFY MAINTENA 300mg/28j est alors mis en place. Le dernier NAP aurait eu lieu il y a deux mois CMP.
Enfin depuis un mois la patiente nous dit avoir arrêté son suivi au CMP et débuté un suivi psychiatrique avec un psychiatre libéral qui nous l'adresse ce jour pour évaluation clinique. Depuis ce nouveau suivi le traitement a été modifié avec un arrêt de l'ABILIFY maintena et une reprise du Solian à 800 mg /j.

F. Examen Clinique :

L'examen clinique (interrogatoire, examen physique et électrocardiogramme) sont sans anomalie. La patiente ne présente pas de syndrome métabolique.

G. Entretien psychiatrique :

Lors de l'entretien en hôpital de jour on retrouve un contact étrange, un faciès hypomimique, le discours reste cohérent et globalement organisé, mais on retrouve des symptômes négatifs avec un discours alogique, peu informatif, sans réelle élaboration, un émoussement affectif, un apragmatisme contrastant avec la verbalisation de désir professionnel ou de loisir tel que devenir bénévole pour les animaux et pratiquer de la boxe. Les symptômes déficitaires décrits ci-dessus sont verbalisés sous forme « d'ennui » qu'elle dit améliorés avec la prise de cocaïne ce qui pousse la patiente à consommer. Actuellement, elle sort d'ailleurs quasi quotidiennement en journée voir quelques amis avec qui elle consomme de la cocaïne depuis deux - trois mois.

Son humeur est stable, elle ne présente pas d'idées suicidaires.
Au niveau des symptômes productifs on retrouve une persistance des sensations de télépathie et de vol de pensée notamment avec une personne qu'elle décrit comme sa « flamme jumelle » qui serait une jeune fille qu'elle aurait rencontrée en Ecosse, cette perte de l'intimité psychique est décrite comme anxiogène par moment et plutôt valorisante et rassurante à d'autres moments.
L'insight est de mauvaise qualité, la patiente ne pense pas présenter un trouble mental et interprète ses phénomènes hallucinatoires comme des capacités, des « dons » qui lui auraient été accordés à sa naissance.
Elle dit cependant avoir constaté une diminution des phénomènes de télépathie lors de la prise de SOLIAN, mais ne pense pas que ceci soit en lien avec l'effet thérapeutique antipsychotique du traitement.
Elle ne rapporte pas de mauvaise observance du SOLIAN.
Le sommeil est actuellement préservé, pas de réveil nocturne, ni de difficulté d'endormissement notables.
Elle rapporte une prise de poids (20kg) sous Risperdal suivi d'un retour à son poids de base depuis l'arrêt de ce traintement il y a 6 mois. On note une diminution d'appétit depuis deux mois associés à la recrudescence des symptômes hallucinatoires.

H. Echelles et scores d'évaluation Clinique

Lors de l'évaluation en hôpital de jour des échelles et scores d'évaluation clinique sont effectués sous forme d'auto et d'hétéro questionnaire.

SCID *(Structural Clinical Interview)* correspond à un entretien clinique se mi-structuré basé sur la classification des troubles mentaux 4ème version DSM 4. Ces outils de mesures de psychopathologie générale sont utilisés dans le domaine de la recherche et en pratique clinique quotidienne afin d'obtenir une fidélité optimale des diagnostics. Ils permettent d'évaluer d'une manière standardisée les troubles et leurs comorbidités, leur durée et leur évolution.	Trouble psychotique actuel type **schizophrénie type paranoïde** Pas d'épisode dépressif actuel Pas d'épisode dépressif passé Pas d'épisode maniaque actuel ou passé Pas de dysthymie **Trouble lié à l'usage de la cocaïne (dépendance actuelle à la cocaïne) et trouble lié à l'usage du cannabis** Pas de trouble anxieux généralisé Pas d'épisode de stress post-traumatique Pas de phobie sociale Pas de Trouble obsessionnel compulsif Pas d'agoraphobie Pas de trouble somatoforme Pas de trouble des conduites alimentaires
PANSS *(Positive And Negative Syndrome Scale):* Echelle des symptomes positifs et negatifs: hétéro-questionnaire utilisé pour évaluer la sévérité des symptomes dans la schizophrenie. <u>Cotation PANSS:</u> 40 à 65: légèrement malade 66 à 85: modérément malade 86 à 105: Notoirement malade 106 et plus: sévèrement malade	Positive : 25/49 Négative : 30/49 Générale 36/112 Total: 71 **Modérément malade**

SUMD : *(Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder):* The Scale to assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD) version courte, hétéro-questionnaire semi-structuré qui évalue l'insight avec deux principales dimensions: la prise de conscience qui renvoie à la reconnaissance des symptômes et l'attribution des symptômes qui désigne les causes des symptômes. <u>Cotation globale échelle SUMD :</u> *Conscience du trouble :* 0 : non cotable 1 : conscient 2 : En partie conscient/ inconscient 3 : Inconscient *Attribution des symptômes :* 0 : non cotable 1 : Attribution correcte : le symptôme est dû à un trouble mental 2 : Attribution partielle : incertain mais peut accepter l'idée 3 : Attribution incorrecte : le symptôme n'est pas en lien avec un trouble mental	Q1. Conscience d'un trouble mental : conscience du trouble : 3 et attribution des symptômes : 3 Q2. Conscience des conséquences de ce trouble : conscience du trouble : 1 et attribution des symptômes : 3 Q3. Conscience des effets du traitement : conscience du trouble : 2 et attribution des symptômes : 2 **Au total : Conscience globale d'avoir un trouble mental déficitaire SUMD 6** Q4. Conscience d'une expérience hallucinatoire : conscience 3 et attribution 3 Q5. Conscience du délire : conscience 3 et attribution 3 Q6. Conscience d'un trouble de la pensée : conscience 3 et attribution 3 Q7. Conscience d'un émoussement affectif : conscience 0 et attribution 0 Q8. Conscience de l'anhédonie conscience 3 et attribution 3 Q9. Conscience de l'asociabilité: conscience 0 et attribution 0
CDSS *(Calgary Depression Scale for Schizophrenia):* Echelle d'évaluation sous forme d'hétéro-questionnaire visant à évaluant la présence de symptôme dépressif chez les patients atteint de schizophrénie. **Cotation : cut-off> 6 depression**	**Absence de symptôme dépressif lors de l'évaluation**

SQOL (scale of quality of life)	Cotation =61,41 **Qualité de vie modérée**
CGI *(Clinical Global Impression, Echelle de Gravité)*	**Manifestement malade**
EGF *(Echelle d'évaluation Globale du Fonctionnement)*	Symptôme important entrainant une **altération du fonctionnement globale** (social, professionnel, scolaire) de l'individu.
ERFS *(Évaluation de la rémission fonctionnelle dans le trouble schizophrénique)*	Fonctionnement social : 33 Vie quotidienne : 16 Traitement : 14 Total : 63 **Retentissement fonctionnelle modérée**
Echelle des effets indésirables des traitements pscyhotropes UKU :	Pas d'effet secondaire psychique rapporté Pas d'effet secondaire neurologique. Pas d'effet secondaire neurovégétatif ni d'autres effets secondaires rapportés. Echelle des effets secondaires extra-pyramidaux de SIMPSON et ANGUS : diminution des ballants des bras à la marche, le reste est côté 0. Echelle d'Akathisie de BARNES : objective : 0 subjective :0

I. Examens Paracliniques :

Un bilan sanguin complet est effectué retrouve :	-Une Hyperprolactinémie à 4399 mUI /L, - Dosage de SOLIAN: 602.3 à T16 heures (surdosage) -Phénotypage : Profil génétique en faveur d'un métabolisme normal des substrats du CYP2C19 et CYP2D6. Les reste du bilan biologique apparait normal.
Electro-encéphalogramme :	Tracé normal
IRM cérébrale (T1 - T2 - Gadolinium) :	Sans Anomalie
Débit Sanguin cérébral : **Figure 1,2 et 3**	L'examen réalisé retrouve des **hypoperfusions corticales** modérées touchant : **- les *régions orbitaires bilatérales,*** **-le *cortex fronto-mésial associatif* avec une petite prédominance gauche,** ***-le cortex temporal interne* essentiellement gauche** **-le *cortex pariétal bilatéral.*** Le reste de la perfusion cérébrale apparait conservée, **sans hyperperfusion pathologique.** Conclusion : Aspect scintigraphique compatible avec une pathologie psychiatrique de type schizophrénie.

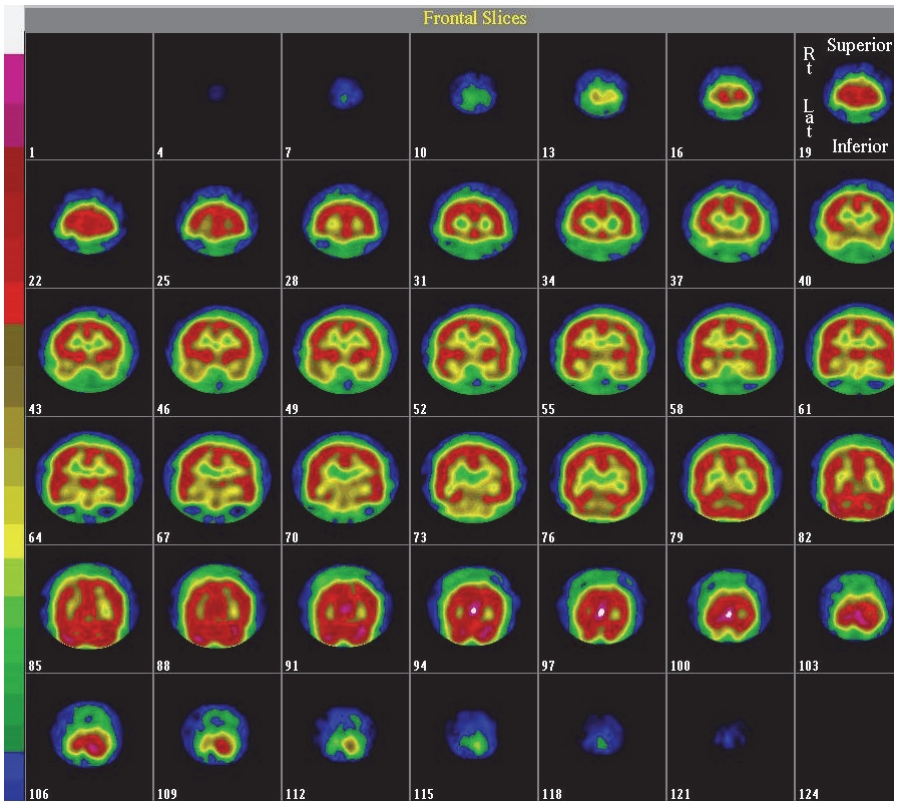


Figure 1 : coupe frontale

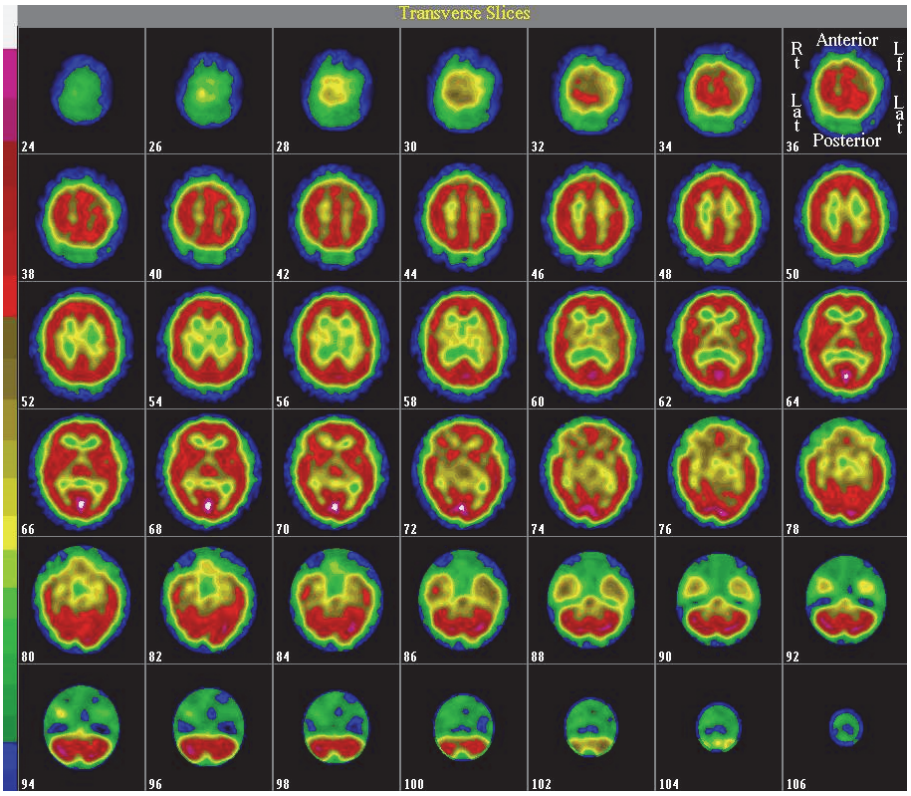


Figure 2 : coupe transversale

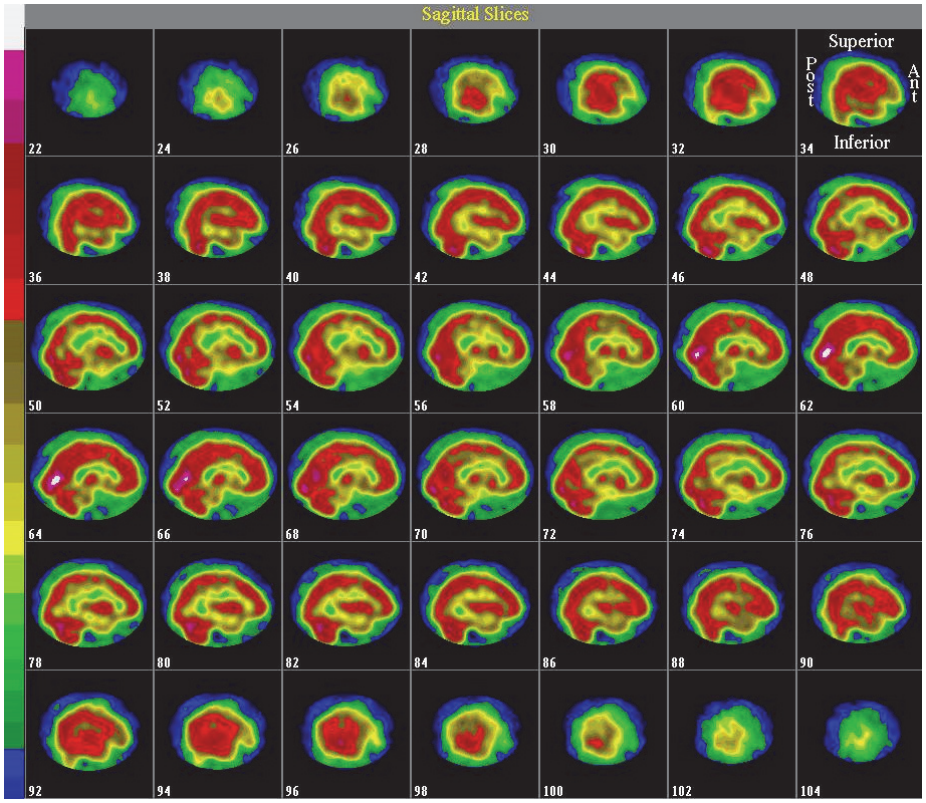


Figure 3 : coupe sagittale

J. Bilan Neuropsychologique de Mme L :

Résultats :

En situation de test, les résultats indiquent que les processus cognitifs sont **préservés** concernant :

- Le processus de récupération en mémoire épisodique
- Le processus de consolidation en mémoire épisodique
- La vitesse de traitement
- La flexibilité
- Empan mnésique

En situation de test, les résultats indiquent que les processus cognitifs sont **affaiblis** concernant :

- Le raisonnement verbal
- Le raisonnement perceptif
- La **mémoire de travail auditivo-verbale**

En situation de test, les résultats indiquent que les processus cognitifs sont **déficitaires** concernant :

- Le processus **d'encodage en mémoire épisodique**
- La courbe d'apprentissage
- Effet d'interférence proactive
- **Reconnaissance en mémoire épisodique**
- L'attention visuelle sélective et soutenue
- Inhibition (qualitativement)

Conclusion du bilan neuropsychologique :

Sur le plan neuropsychologique, le fonctionnement intellectuel global évalué ce jour est relativement **homogène et liminaire** par rapport à la moyenne **(QIT=75).** L'ensemble des indices sont liminaires à l'exception de l'indice de vitesse de traitement qui est évalué dans la norme, ce qui peut expliquer la sensation de rapidité de la pensée exprimée par la patiente.

Sur le plan mnésique**,** nous observons un ***déficit exécutif concernant l'encodage en mémoire épisodique*** avec une courbe d'apprentissage très faible.

Sur le plan attentionnel et exécutif, on note ***une altération importante de l'attention concernant les systèmes sélectifs et soutenus***. Concernant les fonctions exécutives, la ***mémoire de travail est déficitaire***, la flexibilité, la planification et la vitesse de traitement sont dans la norme.

Sur le plan psychopathologique on retient un certain nombre d'éléments à prendre en compte pour interpréter les résultats. Un traitement neuroleptique, une addiction au cannabis et à la cocaïne.

Mlle L est volontaire et souhaite que sa prise en charge lui permette de « se sentir libre et à nouveau présente ».

K. Conclusion du bilan en Hôpital de Jour :

Le bilan effectué dans le cadre de l'hôpital de jour retrouve une schizophrénie avec symptômes négatifs et positifs prononcés. On retrouve un trouble de l'usage lié à la consommation de cocaïne.

Le bilan neuropsychologique retrouve un fonctionnement intellectuel global relativement homogène et liminaire par rapport à la moyenne (QIT=75).

Les Propositions thérapeutiques suivante sont faites :

1/ Changement du traitement antipsychotique par Solian en faveur d'un autre antipsychotique atypique devant une hyperprolactinémie asymptomatique

2/ Possibilité d'introduire de la Clozapine

3/ Suivi addictologique pour l'addiction à la cocaïne

4/ Psychoéducation à la schizophrénie

5/Intégration au protocole de recherche de remédiation cognitive (protocole GReCCO)

L. Intégration d'un Protocole de recherche en remédiation cognitive et évaluation de l'impact de ce protocole sur la conscience des troubles :

Après information, Mademoiselle L. a donné son consentement signé pour intégrer le protocole GReCCO. C'est un protocole de recherche de remédiation cognitive sur un an, dont le CHU de Montpellier est promoteur.

Il s'agit de séance d'entrainement cognitif à raison d'une fois par semaine en groupe pendant 13 séances.

Ces séances ont eu lieu au sein du centre médico-psychologique de l'hôpital Sainte Marguerite à Marseille.

Ont été inclus dans le protocole : 6 patients ayant un diagnostic de schizophrénie et 6 témoins avec également un diagnostic de schizophrénie et ne faisant pas de remédiation cognitive ou de groupe de psychoéducation.

Les patients ont bénéficié d'une évaluation médicale et neuropsychologique avant le début du protocole puis 3 mois plus tard une fois le protocole terminé.

13 séances ont eu lieu entre début mars et fin mai 2019, le contenu de ces séances était le suivant :

S1 : Introduction

S2 : Mémoire prospective et agenda

S3 : Mémoire prospective

S4 : Vigilance dans la conversation

S5 : Vigilance dans la conversation

S6 : Vigilance au cours d'une activité

S7 : Apprentissage et mémoire
S8 : Apprentissage et mémoire
S9 : Apprentissage et mémoire
S10 : Organisation
S11 : Flexibilité cognitive et résolution de problème
S12 : Flexibilité cognitive et résolution de problème
S13 : Conclusion

Evolution de la conscience de la maladie avant et après le protocole

Concernant notre patiente, une évaluation de l'insight via la SUMD a été réalisée à l'entrée (V0) et à la fin (V1) du protocole de remédiation cognitive détaillé ci-dessus.
A l'entrée dans le protocole la patiente présentait un score PANSS à 79 (modérément malade) et l'échelle Calgary ne retrouvait pas de symptôme dépressif.

Evaluation avant Protocol (Vo)	Evaluation à la fin du Protocol (V1)
1. Conscience d'un trouble mental : Conscience du trouble : 3 2. Conscience des conséquences de ce trouble : Conscience du trouble : 3 3. Conscience des effets du traitement : Conscience du trouble : 2 **Au total : Conscience globale d'avoir un trouble mental déficitaire : SUMD 6** 4. Conscience d'une expérience hallucinatoire : Conscience du trouble : 3 ; Attribution des symptômes : 3	1. Conscience d'un trouble mental : Conscience du trouble : 1 2. Conscience des conséquences de ce trouble : Conscience du trouble : 0 3. Conscience des effets du traitement : Conscience du trouble : 1 **Au total : Conscience globale d'avoir un trouble mental correct : SUMD 2** 4. Conscience d'une expérience hallucinatoire : Conscience du trouble : 3 ; Attribution des symptômes : 3

5. Conscience du délire : Conscience du trouble : 3 ; Attribution des symptômes : 3 6. Conscience d'un trouble de la pensée : Conscience du trouble : 3 ; Attribution des symptômes : 3 7. Conscience d'un émoussement affectif : Conscience du trouble : 3 ; Attribution des symptômes : 3 8. Conscience de l'anhédonie : Conscience du trouble : 3 ; Attribution des symptômes : 3 9. Conscience de l'asociabilité : Conscience du trouble : 3 ; Attribution des symptômes : 3	5. Conscience du Délire : Conscience du trouble : 2 ; Attribution des symptômes : 3 6. Conscience d'un trouble de la pensée : Conscience du trouble : 2 ; Attribution des symptômes : 3 7. Conscience d'un émoussement affectif : Conscience du trouble : 2 ; Attribution des symptômes : 3 8. Conscience de l'anhédonie : Conscience du trouble : 2 ; Attribution des symptômes : 2 9. Conscience de l'asociabilité : Conscience du trouble : 2 ; Attribution des symptômes : 3

Il apparaît que la réévaluation de la SUMD effectuée en fin de protocole montre une **amélioration de la conscience globale de la maladie**. On note qu'entre V0 et V1 il n'y a pas eu de changement de traitement ni d'autre mesure de psychoéducation mise en place, par ailleurs la PANSS était également stable entre V0 et V1.

M. Discussion autour du cas clinique de mademoiselle L :

Le cas de mademoiselle L nous intéresse sur plusieurs plans.

Elle a pu bénéficier d'une évaluation complète en hôpital de jour et présentait des caractéristiques cliniques et sociodémographiques comparables à l'échantillon de population utilisé dans notre étude avec notamment une qualité de vie satisfaisante, une absence de symptômes dépressifs, un traitement par neuroleptique de seconde génération.

Son SPECT était concordant avec les données de la littérature portant sur les régions cérébrales impliquées dans l'insight chez les patients atteints de schizophrénie.

De plus le cas de mademoiselle L. permet d'illustrer les résultats de notre article, la patiente présentait des hypoperfusions aux niveaux frontal, pariétal et temporal ainsi qu'une évaluation de la conscience de la maladie via l'échelle SUMD à 9 mois de la réalisation du débit sanguin cérébral mettant en évidence un insight déficitaire.

Enfin notre patiente a pu dans un second temps intégrer un protocole de recherche de remédiation cognitive. La remédiation cognitive s'apparente aux techniques de rééducation et a pour objectif de diminuer le handicap fonctionnel lié à la présence d'altérations cognitives des patients souffrant de troubles psychiatriques, en particulier schizophrénique, soit par un entraînement des processus altérés, soit par un renforcement des processus préservés destinés à compenser les altérations.

Une évaluation neuropsychologique initiale a pu permettre d'évaluer les processus cognitifs déficitaires chez notre patiente mettant en évidence une altération des capacités d'encodage et de reconnaissance en mémoire épisodique et également au niveau exécutif avec une mémoire de travail auditivo-verbale déficitaire.

Comme nous l'avons présenté dans la discussion de notre article, la relation entre l'insight et ces processus cognitifs a été étudiée à plusieurs reprises.

La mémoire épisodique désigne le processus par lequel nous pouvons nous souvenir des événements vécus avec leur contexte (date, lieu, état émotionnel). Une étude récente a identifié l'acquisition de la mémoire comme étant le seul prédicteur significatif connu valable dans l'insight à la suite d'un entrainement neurocognitif en comparaison avec un groupe de sujets sains(81). D'autre part, l'insight, conceptualisé comme une auto-représentation (30), s'appuie

particulièrement sur la mémoire épisodique chez les patients atteint de schizophrénie(82). On retrouve également une méta analyse récente de 17 études qui résume les recherches visant à déterminer si les déficits d'apprentissage verbal (évaluation de la mémoire épisodique verbale RL/RI) sont liés à une réduction bilatérale du volume de l'hippocampe chez des patients atteints de schizophrénie ou à risque de schizophrénie et chez des témoins sains, les résultats suggèrent que le volume de l'hippocampe affecte la capacité d'apprentissage verbal immédiate et retardée dans la schizophrénie et fournissent d'autres preuves du dysfonctionnement de l'hippocampe dans la pathophysiologie de la schizophrénie (83). De manière intéressante Fidzon et al. (113) et Gsottscheinder and al. (114) ont ailleurs ont démontré l'efficacité d'un entraînement cognitif ciblant les processus d'encodage épisodique pour améliorer le fonctionnement de la mémoire chez les patients atteints de schizophrénie. Ainsi de la remédiation cognitive sur les tâches d'entraînement de la mémoire et sur les stratégies d'encodage épisodique pourrait améliorer l'insight chez des patients atteints de schizophrénie.

D'un autre côté La mémoire de travail permet de stocker et de manipuler temporairement l'information nécessaire à des tâches cognitives aussi complexes que la compréhension du langage, l'apprentissage, le raisonnement et la résolution de problèmes (118), elle est considérée comme importante dans la préservation de l'insight dans la schizophrénie via son rôle dans le processus d'auto-surveillance (self-monitoring) et dans la conscience des symptômes , par exemple elle pourrait permettre de garder en mémoire l'information sur le fonctionnement mental tout en la comparant à une " norme " dans la mémoire sémantique de ce qui constitue un trouble mental et ainsi de modifier son comportement, les auteurs mettent l'accent sur l'importance du rôle du DLPFC (Dorso Latéral Pré Frontal Cortex) et du cortex pariétal dans la mémoire de travail(96). Sapara et al. ont plus récemment soutenu le lien entre dysfonctionnement de la mémoire de travail et défaut d'insight en analyse d'imagerie fonctionnelle durant une tâche évaluant la mémoire de travail entre patients atteints de schizophrénie avec insight préservé et altéré et des sujets sains, ils montrent également l'implication des régions frontales (PFC), pariétales mais aussi du cervelet(76).

Ainsi notre cas permet d'illustrer comment la connaissance du substrat neurobiologique de l'insight et des processus cognitifs impliqués pourrait permettre de développer des stratégies thérapeutiques ciblées pour améliorer l'insight chez les patients atteints de schizophrénie.

V. Annexes:

A. Abstract:

Background : It has been suggested that preserved insight is predictive of better outcomes in the management of patients with schizophrenia, making it a major objective of management. Understanding the neurobiological substrate underlying the insight could be used to develop targeted therapeutic strategies. The objective of our study was to identify predictive factors of neuroimaging insight (SPECT) in a population of patients with schizophrenia.

Methods : We recruited 60 patients with schizophrenia (mean age: 32.6 years ± 8.0 years; M/F: 48 / 12). We examined the brain perfusion of these patients in Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) at T0. Disease awareness was assessed at T1 using the SUMD (Scale to Assess Unawareness of Mental Disorders) scale. We first performed a linear regression analysis to determine whether clinical and socio-demographic factors could explain the SUMD score at T1. Then we performed a multiple regression analysis to investigate the relationship between brain perfusion at T0 and awareness of T1 disease.

Results : Hypoperfusion of the left temporal, right frontal (pre-central gyrus), right parietal and posterior cerebellar regions predicted altered insight at 14.7 months (T1). No clinical or socio-demographic variables at T0 significantly predicted ($p>0.05$) the SUMD score at T1.

Conclusion : Findings suggests that hypoperfusion of a sensory-motor and limbic network involving the frontal (pre-central gyrus), left temporal, right parietal, and cerebellum lobe is related to altered insight. These results are in agreement with other studies of the brain regions involved in insight in patients with schizophrenia, as well as with current data in the literature on the role of the cerebellum and sensorimotor cortex in disease awareness. The achievement of SPECT in the initial assessment of patients with schizophrenia seems relevant. Indeed, thanks to predictive data on brain perfusion, targeted therapeutic strategies influencing insight in patients with schizophrenia could be implemented as early as possible in their management.

Keywords: Schizophrenia, Insight, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).

B. Article en traduit anglais: Prediction of clinical insight in a population of patients with schizophrenia: a brain perfusion SPECT study with one-year follow-up.

1. Introduction

Schizophrenia is a mental illness whose prevalence has been generally estimated at 0.6-1% of the population for decades (1).

Lack of insight is one of the common symptoms of schizophrenia. The prevalence of insight deficit is estimated to be about 50 to 75% of patients (1,30).

Over the last few years a consensus has gradually been established allowing a coherent definition of insight which is currently considered as a continuous, dynamic and multidimensional construction (31).

However, insight remains a complex symptom. Clinical insight is the aspect of insight related to disease awareness and its involvement in terms of therapeutic management. It corresponds to the subject's overall knowledge of what mental illness is, the symptoms, the usefulness of treatment and the ability to attribute the symptoms of the disease to himself, its consequences and the effect of treatment.

From a prognostic point of view, altered insight has been associated with disease severity (31,32), cognitive deficits (33,34), and impaired social and occupational functioning (33,34). It has been suggested that preserved insight would be predictive of better outcomes in patients with schizophrenia (17,25,35). Thus, it would be linked in particular to better treatment compliance (36,37) and a reduction in the risk of relapse and hospital readmission (38). It is also important to consider that several authors have shown that good quality insight has been associated with the risk of depression (39,45) while impaired insight has been associated with better self-esteem and quality of life in patients with schizophrenia (39,40,46).

Improving insight is a major objective of the treatment of schizophrenia. Insight is a dynamic symptom, which can evolve over the time, in this way, the identification of biomarkers during

the initial assessment of patients with schizophrenia could make it possible to initiate targeted therapeutic strategies aimed at developing insight as early as possible in the management of these patients. On the other hand, understanding the neurobiological substrate underlying the understanding of schizophrenia can be used to develop oriented neuropsychiatric treatment (41–44). In a recent review of the literature on imaging studies and insight (47) we find the involvement of several brain regions, with a significant contribution from prefrontal regions such as the dorsolateral prefrontal cortex (DLPC), the orbito-frontal cortex (OFC), the midline central structure (CMS) and the ventrolateral prefrontal cortex (VLPC)) (47); parietal regions with the precuneus and the lower parietal lobe (47). In addition, at the anatomopathological level, an association between oligodendrocyte alteration at the parietal lobe and altered insight has also been reported (48–50). We also find the temporal regions with the hippocampus and fornix (51,52) but also the insula, thalamus, striatum and cerebellum, also appear as important structures in self-awareness (47).

To our knowledge, there are no studies on neurobiological predictive factors of the evolution of insight in patients with schizophrenia.

The objective of our study is to identify neuroimaging predictive factors (SPECT) of disease awareness (SUMD) in a population of patients with schizophrenia.

2. Methods

1/Participants :

This study is a mono-centric, longitudinal study. The data were collected retrospectively on the database of the schizophrenia reference center at the University Hospital of Sainte Marguerite (Marseille). Sixty patients were included in our study. The inclusion criteria were age over 18 years, french mother tongue, diagnosis of schizophrenia based on the criteria of the DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th version) established during a

structured clinical interview (53), clinical stability of the disease (no indication of hospitalization at inclusion, clinical stability for at least two months), outpatient status, normal brain MRI, mostly right-handed. Patients included had to have achieved brain blood flow (99mTc ECD-SPECT) and responded to the disease awareness assessment scale: the SUMD (the Scale to assess Unawarness of Mental Disorders). The interval between SPECT (T0) achievement and assessment of disease awareness was on average 14.7 months (T1) **Fig. 1**.

The local ethics committee approved investigations (registration number of clinical trial: 2019-98). Our research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and French good clinical practic e(54,55). In particular patients received an explanation of the study and gave written, informed consent after a standardized and structured clinical.

2/Data collection :

The following data were collected:

1/Sociodemographic information: gender, age, professional status

2/Clinical characteristics: The duration of the disease progression, the assessment of the severity of psychotic symptoms based on the Positive and Negative Scale Syndrome (PANSS) (56). The PANSS was decomposed into 5 factors (Positive, Negative, Hostility-excitation, Cognition and Depression), which are of specific interest to our study because they have a potential link with insight(57). Quality of life via the SQOL (*Scale Quality of Life)* 18 rating scale with 8 sub scores (emotional life, relationship with family, relationship with friends, autonomy and self-esteem, resilience, psychological well-being, physical well-being). The Assessment of the intensity of CALGARY depressive symptoms was also collected(58,59).

3/Drug information: antidepressant therapy, thymoregulator, 2nd generation antipsychotic, chlorpromazine equivalent (cumulative dose of antipsychotic drugs).**(**60)

4/ Biological data: CRP and vitamin D determination.

3/Assessment of insight:

In our study we used The Scale to assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD) short version, given the continuous and multidimensional approach mentioned above (21,31) originally developed by Amador et al. (17,19) who proposed an insight measure where two main dimensions are considered: awareness refers to the recognition of symptoms and symptom attribution refers to the causes of symptoms. This is a semi-structured hetero-questionnaire. In this study, we focused only on one dimension of the SUMD that corresponds to the first 3 general items of the short version of the SUMD (17,61) and which assesses in a global way the current awareness of mental disorder, more precisely: item 1: awareness of mental disorder; item 2: awareness of the effects of treatment; item 3: awareness of the social consequences of this mental disorder. Each of these items is rated from 1 to 3: 1: conscious, 2: partially conscious / unconscious, 3: unconscious. The score of this game is obtained by adding the 3 items, so a total score of 3 indicates good insight (i.e. conscious for each item) and a score of 9 indicates altered insight (i.e. not conscious for each item). The questionnaire used had previously been validated in French (62,63).

This scale is the most commonly used tool in the study of clinical insight, although there are other tools such as the PANSS item G12, the Birchwood Insight Scale, or the Beck Cognitive Insight Scale that measures cognitive insight.

To confirm the validity of using 1 dimension of insight, we performed 2 types of analysis. First, a factor analysis using principal component analysis (PCA) and varimax rotation was used to explore the instrument's structure (structural validity) based on the correlation matrix. Principal component analysis is a suitable technique to identify underlying dimensions as it reduces multiple variables into a smaller number of variables that describe the data most efficiently(64).

In our study, the PCA yielded 1 dimension explaining 75.3% of the variance. Moreover, when items are used to form a dimension, they need to have internal consistency. The items should all measure the same thing, so they should be correlated with one another(65). A useful coefficient for assessing internal consistency is Cronbach alpha(66). In our study, the internal reliability (Cronbach alpha) was at an acceptable level of 0.83.

4/Single Photon emission computed tomography protocol:

We performed brain SPECT in all participants using the same camera under the same conditions (67) . This procedure took place on the same day as insight measurement. The participants received an injection of 740 MBq of 99mTc ECD and rested for 1 hour in quiet surroundings with their eyes closed. 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. A voxel by voxel group study was then performed using SPM8 at whole-brain level (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) running on MATLAB (Mathworks Inc.) Images were initially converted from the DICOM to the Analyze format using MRIcro (www.mricro.com) and transferred to SPM. Data were then standardized with the Montreal Neurological Institute (MNI) atlas using a 12- parameter affine transformation followed by nonlinear transformations and trilinear interpolation. Dimensions of resulting voxels were 2x2x2 mm. Standardized data were then smoothed with a Gaussian filter (full-width at half- maximum 8 mm) to blur individual variations in gyral anatomy and to increase signal-to-noise ratio. We performed a correlation analysis between brain SPECT perfusion at inclusion and evaluation of the clinical insight at the end of the follow-up. We used the "proportional scaling" routine to check for individual variations in global brain perfusion. We obtained the SPM (T) maps at a height threshold voxel-level significance of $p < 0.005$,

uncorrected with a cluster size > 114 voxels after Monte Carlo simulations. Normalized perfusion values of significant clusters were then extracted. Finally, MNI coordinates were converted into Talairach coordinates, and brain structures were identified using the Talairach Daemon database (www.talairach.org/daemon.html).

5/Statistical Analysis : First, we performed a linear regression analysis to investigate whether a socio-demographic or clinical variable predicted the SUMD score at T1. The significance threshold for the results was $p<0.05$. In a second step, a correlation analysis between the SUMD score at T1 and the entire brain perfusion was conducted. At the end of this analysis, 4 clusters corresponding to the different brain regions could be determined. Finally, a multiple regression analysis was performed to see how hypoperfusion of these brain regions predicted the SUMD score at T1. Statistical analysis were performed using the SPSS version 25.0 software package.

3. Results

1/ Patient characteristics

Sixty patients of mean age 32.6 years (standard deviation (SD: 8.0 yr), 48 men participated in this study. **Table 1** shows the sociodemographic and clinical characteristics of the sixty patients included. The average duration of disease progression was 11.08 years (SD: 6.9 yr). The severity of the disease was moderate, with an average total PANSS score of 63 (SD: 18.14). Second-generation antipsychotics were prescribed in 91.7% of patients and antidepressants and thymoregulators in 40% of patients.

The average total CALGARY score was 4.00 (SD: 4.334) and the average total quality of life score (SQOL 18) was 58.10 (SD: 11.70). For biological parameters, the average levels of vitamin D and CRP were 44, 36 (SD: 24.04) and 3.53 (SD: 4.90) respectively.

2/ Predictive factors at T0 of the SUMD score at T1 :

No clinical or sociodemographic variables at T0 significantly predict ($p>0.05$) the SUMD score at T1, other than the sumd score at T0 **(Table 2).**

3/ Correlations between brain perfusion at T0 and SUMD score at T1 :

In the left hemisphere, the SUMD score at T1 was significantly negatively correlated with brain perfusion at T0 at the lower temporal gyrus (BA : Brodmann Area : 20) and at the inner part of the temporal lobe at the parahippocampal gyrus, of the fusiform gyrus (BA 37), the perirhinal cortex (BA 35 and 36) and the posterior endonasal cortex (BA 28), the limbic lobe, finally this negative correlation also appears at the posterior lobe of the cerebellum.

In the right hemisphere, the SUMD score at T1 was significantly negatively correlated with brain perfusion at T0 at the frontal level in the pre-central gyrus (BA 4), at the parietal level in the central post gyrus, supra marginal gyrus (BA 40) and the lower part of the parietal lobe. In the inner part of the temporal lobe: in the parahippocampal gyrus, fusiform gyrus (BA 37), perirhinal cortex (BA 36), limbic lobe and finally in the anterior part of the cerebellum. These brain regions correspond to several clusters **(Table 3, Fig 2).**

4/ brain perfusion factors predictive at T0 of the SUMD score at T1.

Among the 4 clusters initially defined in correlation analysis, hypoperfusion predicted the SUMD score at T1 for 3 clusters corresponding to the following brain regions ($p<0.0001$): Posterior cerebellum (Cluster 1: $p=0.0298$); Left temporal (Cluster 2: $p=0.0063$), Right central (Cluster 4: $p=0.0218$), with 59% of variance explanation. These results show that brain perfusion in the posterior cerebellum, left temporal lobe and the right central is all the lower as the SUMD score at T1 is high **(Table 4).**

4. Discussion

The objective of our study was to investigate whether the initial brain perfusion could predict late alteration of insight, our results show that a hypoperfusion of the left temporal regions, right frontal (pre-central gyrus), right parietal, posterior cerebellar brain predicted altered insight.

Our study is in agreement with previous studies conducted in patients with schizophrenia who have shown alterations in a complex neural network linked to a lack of awareness of mental illness and involving frontal, temporal, parietal regions (67–73) . In general, structural studies suggest that alteration of clinical insight is largely associated with a decrease in grey matter in the frontal lobe as well as in the temporal and parietal lobe and in subcortical regions(47). However, some studies have not found any difference in the volume of grey matter in these regions as a function of the quality of the insight (74,75). Studies of functional neuroimagery on insight have also highlighted the important role of frontal, temporal and parietal regions(47), which is consistent with our results. Moreover, our study also highlights the involvement of the cerebellum in relation to insight, which is interesting when we look at recent data in the literature(76–78).

At the left temporal level our results find cerebral hypoperfusion related to altered insight, the regions involved are the lower temporal gyrus (BA 20) as well as on the inner part of the temporal lobe at the parahippocampal gyrus, the fusiform gyrus (BA 37), the perirhinal cortex (BA 35 and 36) and the posterior endonasal cortex (BA 28), the latter structures being an integral part of the limbic system with a crucial role in the treatment of emotions and memory functions. Several studies have reported an association between the regions of the temporal lobe and insight (70,79). From a structural point of view, a two-year longitudinal study conducted by MRI on 110 patients with a first psychotic episode: looked at the evolution of insight (SUMD) in relation to the volume of initial grey matter, it appears that a greater volume of initial grey matter in the temporal and parietal regions is correlated with a better score for clinical insight over time (80) . Bergé and al.(77) also found in structural MRI a decrease in the volume of grey matter at the left temporal frontal level and also at the cerebellum level. There is also a decrease in cortical thickness in the temporal lobe and lateral dorso prefrontal cortex in the literature and its relationship to altered insight (42). From a functional point of view: temporal hypoperfusion in patients with schizophrenia has been described several times in the literature, particularly during insight exploration and memory capacity. Indeed, from a cognitive point of view: a recent study identified memory acquisition as the only known significant predictor valid in the insight studied following neurocognitive training compared to a healthy subject group (81). On the other hand, insight, conceptualized as self-representation (30), is particularly based on episodic memory in patients with schizophrenia (82). There is also a recent meta-analysis of 17 studies that summarizes research to determine whether verbal learning deficits (RL/RI episodic verbal memory assessment) are related to a bilateral reduction in hippocampal volume in patients with schizophrenia or at risk of schizophrenia and in healthy controls, the results suggest that hippocampal volume affects immediate and delayed verbal

learning ability in schizophrenia and provide further evidence of hippocampal dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia (83).

Our results also show hypoperfusion of the motor and somatosensory regions: more precisely, the involvement of the pre-central gyrus (BA 4) which corresponds to the primary motor cortex and the post-central gyrus (BA 3,2,1) which corresponds to the primary somesthesic cortex responsible for processing sensory information received via the thalamus afferences. The hypoperfusion of these regions in our study may be interesting given the current literature that suggests that motor and somatosensory disorders may be among the symptoms of schizophrenia and may be observed in patients who have never taken a drug.

From a motor point of view, a review of the literature supports the idea that motor symptoms are closely linked to the neurodevelopmental disorders of schizophrenia and to a distinct syndromic dimension with its own pathophysiology (84). In fMRI: authors find that aberrant resting hyperconnectivity in the motor system is associated with motor abnormalities in schizophrenia spectrum disorders (85). In addition, other authors have identified in fMRI an "aberrant" treatment of forces in schizophrenia during the generation of voluntary motor act or during a received tactile sensation, they conclude that there are alterations in the coding of forces in the motor and somatosensory domain in patients with schizophrenia (86). Finally, other authors have shown a decrease in sensorimotor cortex activation that may be involved in the pathogenesis of mild neurological signs (87,88). The link between the sensory motor cortex and insight is interesting because we can think that dysfunctions in the processing of information at the motor and sensory system level could impact the capacities of self representation via interaction with the environment and thus alter insight in schizophrenia. This hypothesis is supported by an article summarizing current work on the role of action representations and the motor system in self-construction (89).

On the other hand, the involvement of the parietal lobe in the insight has been demonstrated several times, including the involvement of the upper-middle part of the parietal lobe (precuneus)(67,76). Our finding show an hypoperfusion of the lower part of the right parietal lobe: it is important to note that, at this level we find the supra-marginal gyrus (AB40) and the angular gyrus (AB39) which are respectively involved in the verbal and visual working memory. These regions(76) being located in the somatosensitive associative cortex at the temporal-parieto-occipital crossroads, are also key regions for praxies and gnosies. In addition, the lower parietal lobe has specialized neurons involved in the network of mirror neurons that would have a role in social cognitions through their role in interpreting the actions and gestures of others and thus defining the boundary between self and non-self(90).

These results are in agreement with previous study in (fMRI), which find during a self-assessment task examining self-awareness and personality traits and finding an association between right lower parietal lobe hypoactivation and altered insight (91). At the anatomopathological level, some authors have studied the link between the alteration (=deficiency) of oligodendrocytes at the lower parietal level (BA 39 and BA 40) in a population of patients with schizophrenia compared to healthy subjects and also the link between this alteration and the deficit of disease awareness in schizophrenia (48–50). Finally, regarding working memory, Sappara and al. have recently provided empirical support regarding the link between dysfunction of working memory and lack of insight (76).

Our results also suggest cerebral asymmetry, including hypoperfusion at the parietal level : although the neural mechanisms of lack of insight are still being studied, anosognosia is commonly associated with lesions in the right cerebral hemisphere secondary to stroke, neurodegenerative mechanisms or brain damage(92), particularly in the prefrontal and parieto-

temporal cortex(93). In these contexts, altered clinical understanding is thought to result from the activity of the dominant left hemisphere of the brain and serves as a model for understanding altered understanding of other neuropsychiatric disorders, such as schizophrenia (94–96). According to this theory, the weakening of disease consciousness is due to the domination of the left hemisphere resulting from a dysfunction in the right hemisphere. This hypothesis provides an opportunity to explore the functional neuroanatomy of disease denial, especially since lack of insight in schizophrenia has also been associated with volumetric reductions in the right fronto-temporo-parietal regions (96–98). Recently, authors have also provided evidence for a reduction in the lateralization of brain activity during the treatment of motor and somatosensory tasks and language in schizophrenia(99).

In functional connectivity analysis, the authors conclude that lack of disease awareness would increase Default Mode Network (DMN) connectivity with regions of the left hemisphere (i. e. angular gyrus, insula, etc.) in an inappropriate manner, the authors hypothesize the possibility of connectivity plasticity: increased functional connectivity at rest as a dynamic mechanism of adaptation or maladjustment (100). In this perspective, studies on long-term motor learning have shown that motor drive increases rest activity. Another study noted differences in bilateral activity, with a generalized increase in left hemisphere activity and increased activation of the left temporal-parieto-occipital junction and left internal pré fontal cortex in association with disease denial (101), with left temporal-parieto-occipital junction activity being particularly correlated with lack of overall disease awareness.

Finally, one of the interesting facts of our results concerns cerebellar hypoperfusion, indeed although traditionally considered to play an important role in motor coordination, the cerebellum is increasingly suggested to play a role in the treatment of emotions and the theory of mind, as well as to show structural and functional abnormalities in schizophrenia (102–

108)(109,110). A recent literature review studying the specific role of the cerebellum in emotional recognition deficits and the theory of mind in schizophrenia using functional neuroimaging studies revealed altered activity observed in several posterior cerebellar regions involved in emotions and cognition in schizophrenic patients. In this study, the authors conclude that lower cerebellar activity in schizophrenic patients compared to controls during emotional treatment may help to reduce affect and reduce the ability to recognize emotions in others (102). Existing theories on cerebellar function suggest that it influences higher motor and cognitive functions through feedback and feedback loops via a cortico-cerebellar-thalamo-cortical circuit, schizophrenia would also involve a disruption of circuit integration, a hypothesis called "cognitive dysmetry" leading to impairments in processing, prioritization, recovery, coordination and other authors also argue that the cerebellum plays a key role in cognitive and emotional control through error processing (108), with potential roles for the cerebellum in enhancing learning (111). In the resting state, changes in cerebellar connectivity in patients with schizophrenia have shown that some cerebellar regions show an increase in connectivity to the prefrontal and subcortical cortex and a decrease in connectivity to the visual and sensorimotor cortex, these results suggest that abnormalities in the cerebellum and the cerebellar-subcortical and cortical loop may contribute to the underlying mechanisms of schizophrenia(112). Concerning the studies conducted on insight, it can be noted that at the structural level there appears to be a significant correlation between lack of insight and the reduction of grey matter in the cerebellum (77). At the Functional level: Sappara and al., assuming that the insight deficit reflects a cognitive deficit secondary to brain abnormalities in regions involved in higher-order cognitive functions including working memory, studied the neural substrates of schizophrenia that are related to working memory in patients with preserved or impaired insight. Thus they showed that patients with preserved insight compared to those with impaired insight had greater activity in the precuneus and cerebellum bilaterally during tasks related to working memory,

finally their results also suggest the role of the cortico-cerebellar-thalamo-cortical circuit in insight in schizophrenia (76).

Thus, the results of structural and functional studies show that insight is associated with large areas of the brain involved in motor, sensory, cognitive and emotional processes.

The main result of our study concerns the predictive nature of cerebral perfusion related to insight. This suggests that early identification of hypoperfused brain regions and thus of the cognitive processes mediated by these regions could make it possible to initiate targeted therapeutic strategies aimed at developing insight as early as possible in the management of these patients. For exemple, significant gains in insight may result by focusing cognitive remediation on memory training task and episodic encoding strategies. Interestingly, a recent study identified memory acquisition as the only known significant predictor valid in the insight studied following neurocognitive training compared to a healthy subject group (81). On the other hand, insight, conceptualized as self-representation (30), is particularly based on episodic memory in patients with schizophrenia (82). Fidzon et al. (113) and Gsottscheinder and al. (114) have demonstrated the effectiveness of cognitive training targeting episodic encoding processes to improve memory function in patients with schizophrenia. More recently, Sapara et al. have supported the link between working memory dysfunction and lack of insight in functional imaging analysis during a task evaluating working memory between patients with schizophrenia with preserved and altered insight and healthy subjects(76).

Our study has some limitations:

One of the limitations of our study is that the SUMD score at T0 also predicts the SUMD score at T1, this relationship could partly be explained by the small change between the SUMD score at T0 and that at T1, (respectively 3,90 (SD : 1,386) ans 4,07 (SD : 1,755)), maybe due to the ceiling effect in the knowledge questionnaire. However, we observe that if we only keep the T0 score during the multiple regression analysis, we obtain only 35% explanation of variance, which is not enough to fully explain T1. Therefore, we can consider that the prediction of the SUMD score at T1 by brain perfusion remains interesting.

Then, our patient sample may not be representative of the entire population of schizophrenic patients, although in our study we included patients with a diagnosis of schizophrenia by including all subtypes, our sample was essentially composed of middle-aged, Caucasian men with moderate disease severity and an average progression time of more than 10 years, not depressed and with a satisfactory quality of life. Insight is a complex symptom, which varies according to internal and external factors (socio-cultural, pathological and psychological), which remains an important limitation to be taken into account when assessing it, since understanding a disease can be influenced outside psychopathological factors by the patient's culture, beliefs and personal life history (25,26). Confirmation is therefore required in more diverse and larger patient groups. Patients with severe negative or cognitive symptoms should be investigated to determine whether the brain areas found in our results can be identified regardless of the severity of the symptoms(115). On the other hand, in our study we used a single insight measurement instrument (SUMD) in its short version, although the SUMD is valid and reliable for evaluating insight (19), a standardized use with the use of all dimensions of the SUMD would therefore be interesting, in order to optimize the psychometric properties of this tool (116). It may also be noted that previous research has shown that there is a moderate correlation between heterosurvey and self-administered insight scales, each of which can

measure a different aspect of insight (117). It would be interesting to know if our conclusions can be reproduced by other instruments of insight. Similarly, as in several previous studies (43,69,118), our study focused on only one central dimension of the SUMD corresponding to the overall awareness of the disease, the other dimensions should be studied. In addition, the 3 items of the SUMD that we used could be studied separately to facilitate comparisons with other neuroimaging reports.

5. Conclusion:

This study identifies neuroimaging predictive factors (SPECT) of insight (SUMD) in a population of patients with schizophrenia. Findings suggests that hypoperfusion of a sensory-motor and limbic network involving the frontal (pre-central gyrus), left temporal, right parietal, and cerebellum lobe is related to altered insight. These results are in agreement with other studies of the brain regions involved in insight in patients with schizophrenia, as well as with current data in the literature on the role of the cerebellum and sensorimotor cortex in disease awareness. The achievement of SPECT in the initial assessment of patients with schizophrenia seems relevant. Indeed, thanks to predictive data on brain perfusion, targeted therapeutic strategies influencing insight in patients with schizophrenia could be implemented as early as possible in their management.

6. Acknowledgements

We would like to thank the reference center of schizophrenia of the university hospital Sainte Marguerite of Marseille, as well as the heads of the medical department of psychiatry the and of nuclear medicine department of Timone Hospital, Professor Eric Guedj, Professor Christophe Lançon, Doctor Catherine Faget-Agius who participated in the realization of this article. We also thank nurses Nathalie Bochu, Marie-Paule Bonetti and Emilie Gonzales and Martine Garrido for their help in collecting the data.

C. Figure 1: Flowchart

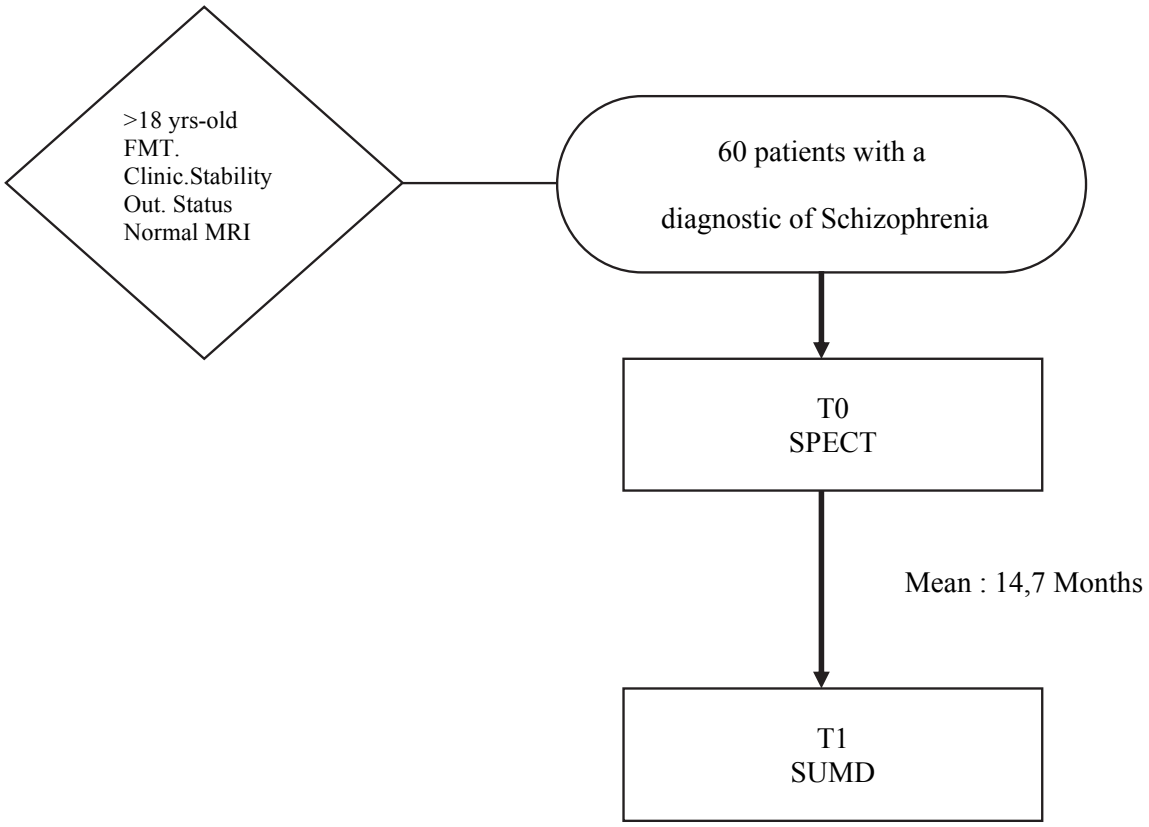


Fig 1 : Flowchart.
F.M.T : French Mother Tongue
Clinic.Stability : clinical stability
Out.Status : Outpatient status
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography
SUMD : Scale to assess Unawarness of Mental Disorders

D. Table 1: Sociodémographic and clinical characteristics of patients with schizophrenia

Variables	**Whole Group** N= 60
Age, mean yr (sd)	32,56 (8,95)
Male Sex no. (%)	48(80)
Duration of disease progression, yr (sd)	11,08 (6,890)
Professional status, no. (%) Active Jobless Disability Student Retired person Missing information	 4(6,7) 21(35,0) 20(33,3) 4(6,7) 1(1,7) 10(16.7)
Second génération antipsychotics no. (%)	55(91,7)
Chlorpromazine equivalent daily dose	704,32 (508,85)
Antidepressants and thymoregulator, no. (%)	24(40)
PANSS, total score, mean (sd) Positive factor Negative factor Hostility-excitation factor Depressive factor Cognitive factor	63,00(18,14) 10,88(5,120) 19,33(8,30) 6,66(2,99) 10,76(4,41) 15,53(7,74)
Sqol 18 total score, mean (sd) PsW SE Rfa RFr RE PhW AU SL	58,10(11,70) 9,30(3,44) 6,30 (2,40) 7,33(1,94) 6,50(2,33) 10,75(2,74) 5,97(1,93) 7,15(2,07) 4,80(2,15)
Sumd T0	3,90 (1, 39)
Calgary total score, mean (sd)	4,00(4,334)
CRP, mg/l (sd)	3,53(4,90)
Vitamine D, nmol/l (sd)	44,36(24,04)

PANSS: Positive and Negative Sydrome Scale.; S-QoL18: Scale Quality of Life 18 items: PsW: psychological well-being; SE: self-esteem; RFa: family relationships; RFr: relationships with friends; RE: resilience; PhW: physical well-being; AU: autonomy; and SL: sentimental life. CDSS: Calgary depression scale for Schizophrénia. SUMD: The Scale to assess Unawareness of Mental Disorder

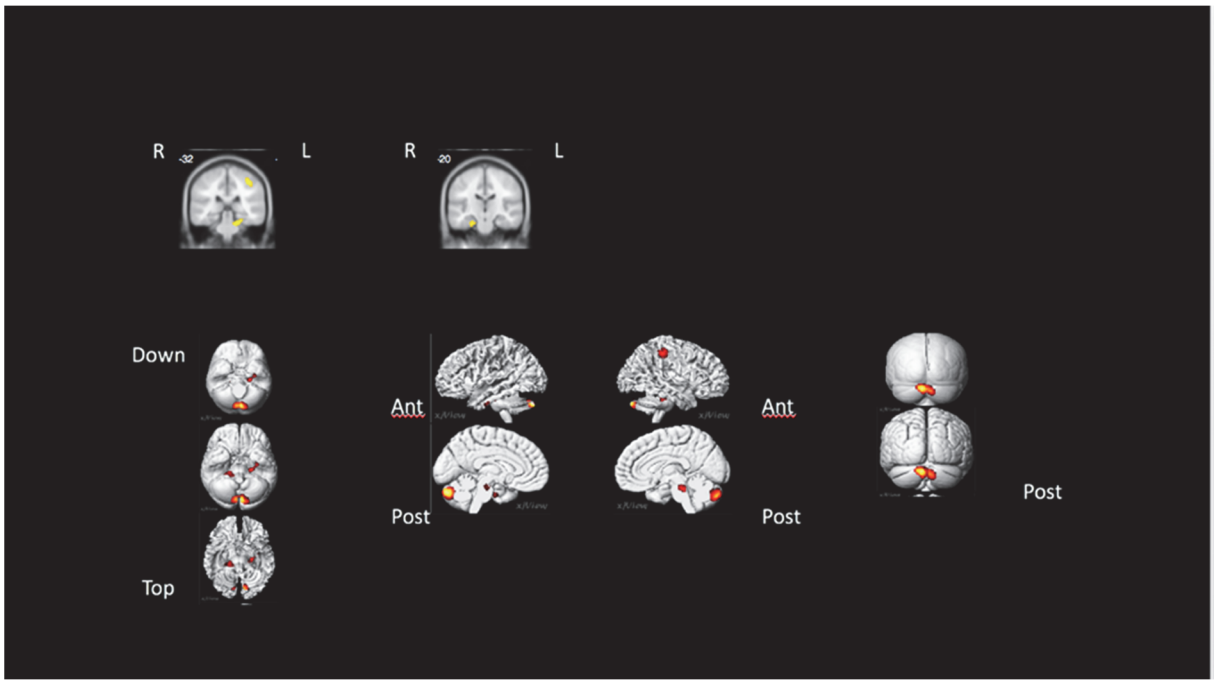
E. Table 2: Linear regression analysis of clinical and socio-demographic variables at T0. Dependant variable: SUMD score T1, Bêta: standardized coefficient.

Variables	Bêta	t	Sig.
Age	0,152	0,841	0,408
Duration of disease progression,	-0,190	-1,132	0,268
Chlorpromazine equivalent daily dose	-0,089	-0,693	0,494
PANSS, total score,	-0,403	-0,914	0,369
Positive factor	0,093	0,461	0,649
Negative factor	0,517	2,007	0,055
Hostility-excitation factor	0,056	0,365	0,718
Depressive factor	-0,256	-1,246	0,224
Cognitive factor	0,442	1,638	0,113
Sqol 18 total score	-0,235	-1,840	0,071
PsW	-0,220	-1,517	0,141
SE	-0,009	-0,046	0,964
Rfa	-0,295	-1,730	0,095
RFr	0,008	0,057	0,955
RE	0,232	1,791	0,084
PhW	0,262	1,706	0,100
AU	-0,272	-1,740	0,093
SL	-0,125	-0,934	0,358
Calgary total score	-0,093	-0,487	0,630
Sumd T0	0,595	5,536	0,000
CRP	0,262	1,823	0,079
Vitamine D	0,227	1,547	0,134

F. Table 3: MNI cords significantly found in single-photon emission tomography in 60 schizophrenic patients. Voxel level significance uncorected p<0.005 with k > 114.

Brain region	**Cluster Equiv K**	**T-Score**	**p-Value Voxel (=peak)**	**MNI coordinate,mm**		
				x	**y**	**z**
Posterior cerebellum (Cluster 1)	828	4,62	0,000	-4	-86	-32
Left temporal (Cluster 2)	222	3,30	0,001	-24	-22	-24
Anterior right cerebellum Cluster 3	162	3,46	0,001	16	-30	-24
Right central (Cluster 4)	138	3,49	0,000	38	-32	52

G. Figure 2 : Significant anatomical location in single-photon emission tomography of perfusion predicting clinical insight. Voxel level significance uncorected p<0.005 with k > 114.



H. Table 4 : Multiple regression analysis

Brain région	Statistic	**p-value cluster**
Posterior cerebellum (Cluster 1)	-2,23016	0,0298
Left temporal (Cluster 2)	-2,84282	0,0063
Right central (Cluster 4)	-2,36152	0,0218

I. Echelle SUMD

1	Conscience d'un trouble mental : d'une manière générale, le patient croit-il présenter un trouble mental ?		
		Conscience	
		Attribution	
2	Conscience des conséquences de ce trouble : quelles sont les croyances du sujet concernant les raisons pour lesquelles il se retrouve hospitalisé, renvoyé de son travail, blessé, endetté… etc.… ?		
		Conscience	
		Attribution	
3	Conscience des effets du traitement : le sujet croit il que les traitements ont diminué la sévérité de ses symptômes ?		
		Conscience	
		Attribution	
4	Conscience d'une expérience hallucinatoire : le sujet reconnaît-il ses hallucinations en tant que telles ? Il s'agit de coter sa capacité à interpréter son expérience hallucinatoire comme primaire.		
		Conscience	
		Attribution	
5	Conscience du délire : le sujet reconnaît-il son délire en tant que production interne de croyances erronées ? Coter la conscience du caractère non plausible de ses croyances.		
		Conscience	
		Attribution	
6	Conscience d'un trouble de la pensée : le sujet croit-il que ses communications avec les autres sont perturbées ?		
		Conscience	
		Attribution	
7	Conscience d'un émoussement affectif : le sujet a-t-il conscience de ses affects communiqués par le biais de ses expressions, sa voix, sa gesture…etc.… Ne pas coter son évaluation de sa thymie.		
		Conscience	
		Attribution	
8	Conscience de l'anhédonie : le sujet est-il conscient que son attitude renvoie une apparente diminution de son plaisir à participer à des activités suscitant normalement le plaisir ?		
		Conscience	
		Attribution	
9	Conscience de l'asociabilité : le patient est-il conscient qu'il ne montre pas d'intérêt pour relation sociales ?		
		Conscience	
		Attribution	

Conscience du trouble :	**Attribution des symptômes :**
0- Non cotable	0- Non cotable
1- Conscient	1- Attribution correcte : le symptôme est dû à un trouble mental
2- En partie conscient/inconscient	2- Attribution partielle : incertain, mais peut en accepter l'idée
3- Inconscient	**3-** Attribution incorrecte : le symptôme n'est pas en lien avec un trouble mental

VI. Références bibliographiques:

1. Arango C, Amador X. Lessons Learned About Poor Insight. Schizophr Bull. janv 2011;37(1):27‑8.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30:67‑76.
3. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. Lancet. 2 juill 2016;388(10039):86‑97.
4. Barbato A. Psychiatry in transition: outcomes of mental health policy shift in Italy. Aust N Z J Psychiatry. oct 1998;32(5):673‑9.
5. Kooyman I, Dean K, Harvey S, Walsh E. Outcomes of public concern in schizophrenia. Br J Psychiatry Suppl. août 2007;50:s29-36.
6. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. World Psychiatry. juin 2014;13(2):153‑60.
7. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. Biol Psychiatry. 1 déc 2001;50(11):884‑97.
8. Addington J, Heinssen R. Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. Annu Rev Clin Psychol. 2012;8:269‑89.
9. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. Psychol Med. févr 2011;41(2):225‑41.
10. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. Schizophr Bull. mai 2009;35(3):528‑48.
11. Crocq M-A, Guelfi JD, American Psychiatric Association. DSM-5 ®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 2016.
12. cim-10_2019.pdf.
13. guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf.
14. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 2016.
15. Jaafari N, Marková I. Le concept de l'insight en psychiatrie. Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique. août 2011;169(7):409.
16. Lewis A. The Psychopathology of Insight. British Journal of Medical Psychology. 1934;14(4):332‑48.
17. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. Arch Gen Psychiatry. oct 1994;51(10):826‑36.
18. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Gorman JM. Awareness of Illness in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1 janv 1991;17(1):113‑32.
19. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Flaum MM, Endicott J, Gorman JM. Assessment of insight in psychosis. Am J Psychiatry. juin 1993;150(6):873‑9.
20. Google Books Link [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: https://books.google.fr/books?id=5WN7DwAAQBAJ
21. Raffard S, Bayard S, Capdevielle D, Garcia F, Boulenger J-P, Gely-Nargeot M-C. [Lack of insight in schizophrenia: a review. Part I: theoretical concept, clinical aspects and Amador's model]. Encephale. déc 2008;34(6):597‑605.

22. Google Books Link [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: https://books.google.fr/books?id=5WN7DwAAQBAJ
23. Riggs SE, Grant PM, Perivoliotis D, Beck AT. Assessment of cognitive insight: a qualitative review. Schizophr Bull. mars 2012;38(2):338‑50.
24. Jacob KS. The assessment of insight across cultures. Indian J Psychiatry. 2010;52(4):373‑7.
25. Jacob K. Insight in psychosis: Standards, science, ethics and value judgment. Int J Soc Psychiatry. 1 juin 2017;63(4):345‑51.
26. Chakraborty K, Basu D. · ISSN 1433-1055 Insight in Schizophrenia – A Comprehensive Update.
27. Turkington D, Kingdon D, Turner T, Insight into Schizophrenia Research Group. Effectiveness of a brief cognitive-behavioural therapy intervention in the treatment of schizophrenia. Br J Psychiatry. juin 2002;180:523‑7.
28. Johnson S, Orrell M. Insight and psychosis: a social perspective. Psychol Med. mai 1995;25(3):515‑20.
29. Horvath A. The therapeutic relationship: From transference to alliance. Journal of clinical psychology. 1 mars 2000;56:163‑73.
30. Lysaker PH, Buck KD, Salvatore G, Popolo R, Dimaggio G. Lack of awareness of illness in schizophrenia: conceptualizations, correlates and treatment approaches. Expert Rev Neurother. juill 2009;9(7):1035‑43.
31. Mintz AR, Dobson KS, Romney DM. Insight in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res. 1 mai 2003;61(1):75‑88.
32. Lehrer DS, Lorenz J. Anosognosia in Schizophrenia: Hidden in Plain Sight. Innov Clin Neurosci. 2014;11(5‑6):10‑7.
33. Erickson M, Jaafari N, Lysaker P. Insight and negative symptoms as predictors of functioning in a work setting in patients with schizophrenia. Psychiatry Res. 30 sept 2011;189(2):161‑5.
34. Saeedi H, Addington J, Addington D. The association of insight with psychotic symptoms, depression, and cognition in early psychosis: a 3-year follow-up. Schizophr Res. janv 2007;89(1‑3):123‑8.
35. Schwartz RC, Cohen BN, Grubaugh A. Does insight affect long-term impatient treatment outcome in chronic schizophrenia? Compr Psychiatry. oct 1997;38(5):283‑8.
36. Tessier A, Boyer L, Husky M, Baylé F, Llorca P-M, Misdrahi D. Medication adherence in schizophrenia: The role of insight, therapeutic alliance and perceived trauma associated with psychiatric care. Psychiatry Res. 2017;257:315‑21.
37. Buckley PF, Wirshing DA, Bhushan P, Pierre JM, Resnick SA, Wirshing WC. Lack of insight in schizophrenia: impact on treatment adherence. CNS Drugs. 2007;21(2):129‑41.
38. Drake RJ, Dunn G, Tarrier N, Bentall RP, Haddock G, Lewis SW. Insight as a predictor of the outcome of first-episode nonaffective psychosis in a prospective cohort study in England. J Clin Psychiatry. janv 2007;68(1):81‑6.
39. Drake RJ, Pickles A, Bentall RP, Kinderman P, Haddock G, Tarrier N, et al. The evolution of insight, paranoia and depression during early schizophrenia. Psychol Med. févr 2004;34(2):285‑92.
40. Belvederi Murri M, Respino M, Innamorati M, Cervetti A, Calcagno P, Pompili M, et al. Is good insight associated with depression among patients with schizophrenia? Systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Research. 1 mars 2015;162(1):234‑47.

41. Antonius D, Prudent V, Rebani Y, D'Angelo D, Ardekani BA, Malaspina D, et al. White matter integrity and lack of insight in schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Res. mai 2011;128(1‑3):76‑82.
42. Buchy L, Ad-Dab'bagh Y, Malla A, Lepage C, Bodnar M, Joober R, et al. Cortical thickness is associated with poor insight in first-episode psychosis. J Psychiatr Res. juin 2011;45(6):781‑7.
43. Lysaker PH, Dimaggio G, Buck KD, Callaway SS, Salvatore G, Carcione A, et al. Poor insight in schizophrenia: links between different forms of metacognition with awareness of symptoms, treatment need, and consequences of illness. Compr Psychiatry. juin 2011;52(3):253‑60.
44. Lysaker PH, Vohs J, Hillis JD, Kukla M, Popolo R, Salvatore G, et al. Poor insight into schizophrenia: contributing factors, consequences and emerging treatment approaches. Expert Rev Neurother. juill 2013;13(7):785‑93.
45. Belvederi Murri M, Respino M, Innamorati M, Cervetti A, Calcagno P, Pompili M, et al. Is good insight associated with depression among patients with schizophrenia? Systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. mars 2015;162(1‑3):234‑47.
46. Boyer L, Aghababian V, Richieri R, Loundou A, Padovani R, Simeoni MC, et al. Insight into illness, neurocognition and quality of life in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 30 mars 2012;36(2):271‑6.
47. Vorderstrasse A. Neurobiological Basis of Insight in Schizophrenia: A Systematic Review. Nursing Research. 2016;65(3):224‑37.
48. Kolomeets NS, Vostrikov VM, Uranova NA. Abnormalities in oligodendrocyte clusters in the inferior parietal cortex in schizophrenia are associated with insight. The European Journal of Psychiatry. déc 2013;27(4):248‑58.
49. Vostrikov VM, Kolomeets NS, Uranova NA. Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the inferior parietal lobule is associated with lack of insight in schizophrenia. The European Journal of Psychiatry. juin 2014;28(2):114‑23.
50. Vostrikov VM, Kolomeets NS, Uranova NA. Reduced oligodendroglial density in the inferior parietal lobule and lack of insight in schizophrenia. The European Journal of Psychiatry. juin 2013;27(2):111‑21.
51. Buchy L, Hawco C, Joober R, Malla A, Lepage M. Cognitive insight in first-episode schizophrenia: further evidence for a role of the ventrolateral prefrontal cortex. Schizophr Res. août 2015;166(1‑3):65‑8.
52. Pu S, Nakagome K, Yamada T, Itakura M, Satake T, Ishida H, et al. Association between cognitive insight and prefrontal function during a cognitive task in schizophrenia: a multichannel near-infrared spectroscopy study. Schizophr Res. oct 2013;150(1):81‑7.
53. Masson H. Ancien Président de l'Association mondiale de psychiatrie Membre de l'Académie de médecine. :1082.
54. Déclaration Helsinki.pdf.
55. Act N°78-17 of 6 January 1978 on Information Technology, Data Files and Civil Liberties. :45.
56. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Significance of positive and negative syndromes in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry. oct 1986;149:439‑48.
57. 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.
58. SQOL 18.pdf.
59. calgary.pdf.

60. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. juin 2003;64(6):663‑ 7.
61. Paillot C-M, Ingrand P, Jaafari N. Pertinence clinique du calcul d'un score global à l'échelle de Conscience des Troubles Mentaux (SUMD). Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 1 août 2011;169(7):459‑ 60.
62. Raffard S, Trouillet R, Capdevielle D, Gely-Nargeot M-C, Bayard S, Larøi F, et al. La SUMD (Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder): Validation et adaptation française dans une population de patients souffrant de schizophrénie. The Canadian Journal of Psychiatry. août 2010;55(8):523‑ 31.
63. Paillot C, Ingrand P, Millet B, Amador X-F, Senon J-L, Olié J-P, et al. [French translation and validation of the Scale to assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD) in patients with schizophrenics]. Encephale. déc 2010;36(6):472‑ 7.
64. Tabachnick BG, Fidell LS. Using multivariate statistics, 5th ed. Boston, MA: Allyn & Bacon/Pearson Education; 2007. xxvii, 980. (Using multivariate statistics, 5th ed).
65. Bland JM, Altman DG. Cronbach's alpha. BMJ. 22 févr 1997;314(7080):572.
66. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika. 1 sept 1951;16(3):297‑ 334.
67. Faget-Agius C, Boyer L, Padovani R, Richieri R, Mundler O, Lançon C, et al. Schizophrenia with preserved insight is associated with increased perfusion of the precuneus. J Psychiatry Neurosci. sept 2012;37(5):297‑ 304.
68. Larøi F, Fannemel M, Rønneberg U, Flekkøy K, Opjordsmoen S, Dullerud R, et al. Unawareness of illness in chronic schizophrenia and its relationship to structural brain measures and neuropsychological tests. Psychiatry Res. 20 nov 2000;100(1):49‑ 58.
69. Shad MU, Muddasani S, Prasad K, Sweeney JA, Keshavan MS. Insight and prefrontal cortex in first-episode Schizophrenia. Neuroimage. juill 2004;22(3):1315‑ 20.
70. Cooke MA, Fannon D, Kuipers E, Peters E, Williams SC, Kumari V. Neurological basis of poor insight in psychosis: A voxel-based MRI study. Schizophr Res. août 2008;103(1‑ 3):40‑ 51.
71. Sapara A, Cooke M, Fannon D, Francis A, Buchanan RW, Anilkumar APP, et al. Prefrontal cortex and insight in schizophrenia: a volumetric MRI study. Schizophr Res. janv 2007;89(1‑ 3):22‑ 34.
72. Shad MU, Muddasani S, Keshavan MS. Prefrontal subregions and dimensions of insight in first-episode schizophrenia--a pilot study. Psychiatry Res. 30 janv 2006;146(1):35‑ 42.
73. Shad MU, Tamminga CA, Cullum M, Haas GL, Keshavan MS. Insight and frontal cortical function in schizophrenia: a review. Schizophr Res. sept 2006;86(1‑ 3):54‑ 70.
74. Bassitt DP, Neto MRL, de Castro CC, Busatto GF. Insight and regional brain volumes in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1 févr 2007;257(1):58‑ 62.
75. McFarland J, Cannon DM, Schmidt H, Ahmed M, Hehir S, Emsell L, et al. Association of grey matter volume deviation with insight impairment in first-episode affective and non-affective psychosis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. mars 2013;263(2):133‑ 41.
76. Ffytche DH, Birchwood M, Cooke MA, Fannon D, Williams SCR, Kuipers E, et al. Preservation and compensation: the functional neuroanatomy of insight and working memory in schizophrenia. Schizophr Res. janv 2014;152(1):201‑ 9.
77. Bergé D, Carmona S, Rovira M, Bulbena A, Salgado P, Vilarroya O. Gray matter volume deficits and correlation with insight and negative symptoms in first-psychotic-episode subjects. Acta Psychiatr Scand. juin 2011;123(6):431‑ 9.
78. Shad MU, Keshavan MS. Neurobiology of Insight Deficits in Schizophrenia: An fMRI Study. Schizophr Res. juill 2015;165(0):220‑ 6.

79. Emami S, Guimond S, Mallar Chakravarty M, Lepage M. Cortical thickness and low insight into symptoms in enduring schizophrenia. Schizophr Res. janv 2016;170(1):66‑72.
80. Parellada M, Boada L, Fraguas D, Reig S, Castro-Fornieles J, Moreno D, et al. Trait and state attributes of insight in first episodes of early-onset schizophrenia and other psychoses: a 2-year longitudinal study. Schizophr Bull. janv 2011;37(1):38‑51.
81. Jahn T, Pitschel-Walz G, Gsottschneider A, Froböse T, Kraemer S, Bäuml J. Neurocognitive prediction of illness knowledge after psychoeducation in schizophrenia: results from the Munich COGPIP study. Psychol Med. mars 2011;41(3):533‑44.
82. Kumari V, Antonova E, Fannon D, Peters ER, Ffytche DH, Premkumar P, et al. Beyond dopamine: functional MRI predictors of responsiveness to cognitive behaviour therapy for psychosis. Front Behav Neurosci. 2010;4:4.
83. Antoniades M, Schoeler T, Radua J, Valli I, Allen P, Kempton MJ, et al. Verbal learning and hippocampal dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2018;86:166‑75.
84. Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. Neuropsychobiology. 2012;66(2):77‑92.
85. Walther S, Stegmayer K, Federspiel A, Bohlhalter S, Wiest R, Viher PV. Aberrant Hyperconnectivity in the Motor System at Rest Is Linked to Motor Abnormalities in Schizophrenia Spectrum Disorders. Schizophr Bull. 01 2017;43(5):982‑92.
86. Martinelli C, Rigoli F, Shergill SS. Aberrant Force Processing in Schizophrenia. Schizophr Bull. 01 2017;43(2):417‑24.
87. Schröder J, Essig M, Baudendistel K, Jahn T, Gerdsen I, Stockert A, et al. Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging. Neuroimage. janv 1999;9(1):81‑7.
88. Schröder J, Wenz F, Schad LR, Baudendistel K, Knopp MV. Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. A study with functional magnetic resonance imaging. Br J Psychiatry. août 1995;167(2):197‑201.
89. Vandevoorde J. Rôle des représentations d'action et du système moteur dans la construction du soi : synthèse et perspectives. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. 1 déc 2011;59(8):454‑62.
90. Rizzolatti G, Sinigaglia C. Neurones miroirs (Les). Odile Jacob; 2008. 252 p.
91. Bedford NJ, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, David AS. Self-evaluation in schizophrenia: an fMRI study with implications for the understanding of insight. BMC Psychiatry. 9 août 2012;12(1):106.
92. Orfei MD, Robinson RG, Bria P, Caltagirone C, Spalletta G. Unawareness of illness in neuropsychiatric disorders: phenomenological certainty versus etiopathogenic vagueness. Neuroscientist. avr 2008;14(2):203‑22.
93. Orfei MD, Robinson RG, Prigatano GP, Starkstein S, Rüsch N, Bria P, et al. Anosognosia for hemiplegia after stroke is a multifaceted phenomenon: a systematic review of the literature. Brain. déc 2007;130(Pt 12):3075‑90.
94. Ramachandran VS. Anosognosia in Parietal Lobe Syndrome. Consciousness and Cognition. 1 mars 1995;4(1):22‑51.
95. Ramachandran VS, McGeoch PD, Williams L. Can vestibular caloric stimulation be used to treat Dejerine-Roussy Syndrome? Med Hypotheses. 2007;69(3):486‑8.
96. MD MUS, Keshavan MS, Tamminga CA, Cullum CM, david A. Neurobiological underpinnings of insight deficits in schizophrenia. International Review of Psychiatry. 1 janv 2007;19(4):437‑46.

97. Flashman LA, McAllister TW, Johnson SC, Rick JH, Green RL, Saykin AJ. Specific frontal lobe subregions correlated with unawareness of illness in schizophrenia: a preliminary study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13(2):255‑7.
98. Gerretsen P, Chakravarty MM, Mamo D, Menon M, Pollock BG, Rajji TK, et al. Frontotemporoparietal asymmetry and lack of illness awareness in schizophrenia. Hum Brain Mapp. mai 2013;34(5):1035‑43.
99. White TP, Francis ST, Joseph V, O'Regan E, Head KE, Liddle PF. Evidence for reduced somatosensory lateralisation and focalisation in schizophrenia. Psychiatry Res. 30 oct 2009;174(1):24‑31.
100. Gerretsen P, Menon M, Mamo DC, Fervaha G, Remington G, Pollock BG, et al. Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: Resting state functional connectivity. Schizophr Res. déc 2014;160(0):43‑50.
101. Gerretsen P, Menon M, Chakravarty MM, Lerch JP, Mamo DC, Remington G, et al. Illness denial in schizophrenia spectrum disorders. Human Brain Mapping. 2015;36(1):213‑25.
102. Mothersill O, Knee-Zaska C, Donohoe G. Emotion and Theory of Mind in Schizophrenia-Investigating the Role of the Cerebellum. Cerebellum. 2016;15(3):357‑68.
103. Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, Maeda M, Mori T, Nemoto K, et al. Empathy and judging other's pain: an fMRI study of alexithymia. Cereb Cortex. sept 2007;17(9):2223‑34.
104. Grèzes J, Frith C, Passingham RE. Brain Mechanisms for Inferring Deceit in the Actions of Others. J Neurosci. 16 juin 2004;24(24):5500‑5.
105. E K-H, Chen S-HA, Ho M-HR, Desmond JE. A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. Hum Brain Mapp. févr 2014;35(2):593‑615.
106. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. Neuroimage. 16 janv 2012;59(2):1560‑70.
107. Barch DM. Cerebellar-Thalamic Connectivity in Schizophrenia. Schizophr Bull. nov 2014;40(6):1200‑3.
108. Ide JS, Li CR. A cerebellar thalamic cortical circuit for error-related cognitive control. Neuroimage. 1 janv 2011;54(1):455‑64.
109. Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olié J-P, Krebs M-O. The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. Schizophr Bull. janv 2008;34(1):155‑72.
110. Lungu O, Barakat M, Laventure S, Debas K, Proulx S, Luck D, et al. The incidence and nature of cerebellar findings in schizophrenia: a quantitative review of fMRI literature. Schizophr Bull. juill 2013;39(4):797‑806.
111. Swain RA, Kerr AL, Thompson RF. The cerebellum: a neural system for the study of reinforcement learning. Front Behav Neurosci. 2011;5:8.
112. Zhuo C, Wang C, Wang L, Guo X, Xu Q, Liu Y, et al. Altered resting-state functional connectivity of the cerebellum in schizophrenia. Brain Imaging Behav. avr 2018;12(2):383‑9.
113. Fiszdon JM, Whelahan H, Bryson GJ, Wexler BE, Bell MD. Cognitive training of verbal memory using a dichotic listening paradigm: impact on symptoms and cognition. Acta Psychiatr Scand. sept 2005;112(3):187‑93.
114. Gsottschneider A, Keller Z, Pitschel-Walz G, Froböse T, Bäuml J, Jahn T. The role of encoding strategies in the verbal memory performance in patients with schizophrenia. J Neuropsychol. mars 2011;5(Pt 1):56‑72.

115. Dumas R, Baumstarck K, Michel P, Lançon C, Auquier P, Boyer L. Systematic review reveals heterogeneity in the use of the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD). Curr Psychiatry Rep. juin 2013;15(6):361.
116. Ha TH, Youn T, Ha KS, Rho KS, Lee JM, Kim IY, et al. Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. Psychiatry Res. 30 déc 2004;132(3):251‑60.
117. Young DA, Campbell Z, Zakzanis KK, Weinstein E. A comparison between an interview and a self-report method of insight assessment in chronic schizophrenia. Schizophr Res. 1 sept 2003;63(1‑2):103‑9.
118. Baddeley A. Working Memory: The Interface between Memory and Cognition. Journal of Cognitive Neuroscience. 1 juill 1992;4(3):281‑8.

VII. Abréviations

DSM – 5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5ème version.

CIM : Classsification Internationale des Maladies.

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography.

SUMD: Scale to assess Unawareness of Mental Dirsorder.

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

SQOL-18: Scale Quality Of Life 18 item.

CDSS: Calgary Depression Scale Schizophrenia.

PFC: Pre-Frontal Cortex.

DLPFC: Dorso Lateral Pre-Frontal Cortex.

VLPFC: Ventro Lateral Pre-Frontal Cortex.

MRI: Magnetic Resonance Imaging.

fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging

DMN: Default Mode Network.

BA: Brodmann Area.

SCID: Structural Clinical Interview For DSM.

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 moeurs.

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.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RESUME :

Contexte : Le manque d'insight est un symptôme fréquent de la schizophrénie. Il a été suggéré qu'un insight préservé était prédictif de meilleurs résultats dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie, en faisant ainsi un objectif majeur de la prise en charge. La compréhension du substrat neurobiologique qui sous-tend l'insight pourrait servir à développer des stratégies thérapeutiques ciblées. L'objectif de notre étude était d'identifier des facteurs prédictifs de l'insight en neuro-imagerie (SPECT) dans une population de patients atteints de schizophrénie.

Méthode : Nous avons recruté 60 patients atteints de schizophrénie (âge moyen : 32,6 ans ± 8,0 ; M/F : 48 / 12). Nous avons examiné la perfusion cérébrale de ces patients en Tomographie par Emission Mono-Photonique, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) à T0. La conscience de la maladie a été évaluée à T1 grâce à l'echelle SUMD (Scale to Assess Unawareness of Mental Disorders)**.** Nous avons dans un premier temps effectué une analyse de régression linéaire pour déterminer si des facteurs cliniques et sociodémographiques pouvaient expliquer le score SUMD à T1. Puis nous avons effectué une analyse de régression multiple pour étudier la relation entre la perfusion cérébrale à T0 et la conscience de la maladie à T1.

Résultats : Une hypoperfusion des régions temporale gauche, frontale droite (gyrus pré central), pariétale droite et cérébelleuse postérieure prédit un insight altéré à 14,7mois (T1). Aucune variable clinique ou sociodémographique à T0 ne prédisait de manière significative ($p>0,05$) le score SUMD à T1.

Conclusion : Cette étude identifie les facteurs prédictifs de neuroimagerie (SPECT) de la l'insight (SUMD) dans une population de patients atteints de schizophrénie. Les résultats suggèrent que l'hypoperfusion d'un réseau sensorimoteur et limbique impliquant le lobe frontal (gyrus pré-central), temporal gauche, pariétal droit et du cervelet posterieur est liée à une altération de l'insight. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études portant sur les régions du cerveau impliquées dans l'insight dans la schizophrénie, ainsi qu'avec les données actuelles de la littérature sur le rôle du cervelet et du cortex sensorimoteur dans la conscience de la maladie. La réalisation du SPECT dans l'évaluation initiale des patients atteints de schizophrénie semble pertinente. En effet, grâce aux données prédictives sur la perfusion cérébrale, des stratégies thérapeutiques ciblées influençant l'insight des patients atteints de schizophrénie pourraient être mises en œuvre le plus tôt possible dans leur traitement.

Mots clefs: Schizophrénie, Insight, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).