

Université de Montréal

**Modifications de l'activité préfrontale pendant le traitement de
stimuli émotionnels visuels chez des patients schizophrènes
avant et après médication à la Ziprasidone : Étude en IRM
fonctionnelle.**

par

Adel Cherbal

Département des Sciences Biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Science Biomédicale
option générale

Septembre, 2011
© Adel Cherbal, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**Modifications de l'activité préfrontale pendant le traitement de
stimuli émotionnels visuels chez des patients schizophrènes
avant et après médication à la Ziprasidone : Étude en IRM
fonctionnelle.**

présenté par :

Adel Cherbal

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr David Luck
président-rapporteur

Dr Emmanuel Stip
directeur de recherche

Dr Lahcen Ait Bentaleb
codirecteur

Dr Paul Lespérance
examineur externe

Résumé :

Bien que les troubles cognitifs soient un aspect essentiel de la schizophrénie, le dysfonctionnement des systèmes émotionnels y est également considéré comme un élément très important de cette maladie d'autant plus que plusieurs régions du cerveau sont concernées par la régulation émotionnelle.

Le principal objectif du présent travail était d'explorer, en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), l'effet de la ziprasidone sur les différentes réponses neuronales à l'affichage de stimuli émotionnels au niveau de la région préfrontale, particulièrement dans le cortex cingulaire antérieur [CCA], le cortex orbito-frontal [COF] et le cortex préfrontal dorso-latéral [CPFDL].

Nous avons examiné les activations cérébrales, chez des patients souffrants de schizophrénie avant et après médication à la ziprasidone, en leur présentant des séries d'images émotionnellement chargées (négatives, neutres et positives) associées à différentes instructions quand aux types d'images qu'ils devaient sélectionner (négatives, neutres et positives). Nous avons analysé les différents changements d'activation (avant-après médication) essentiellement pour les valences extrêmes des stimuli (positives et négatives), ensuite nous avons regardé l'effet du type d'instruction sur ces changements.

L'échantillon comprenait 13 patients atteints de schizophrénie et 15 témoins sains.

Nous avons également effectué une évaluation clinique des symptômes dépressifs, positifs et négatifs de la maladie ainsi que des mesures biochimiques et de poids avant et après 16 semaines de médication.

Malgré l'absence de changement significatif sur les mesures cliniques (PANSS et Dépression) avant et après une moyenne de 14.3 semaines de médication à la ziprasidone, plusieurs régions préfrontales (CCA, COF, CPDL) ont sensiblement accru leur réponse aux

stimuli positifs par rapport aux stimuli négatifs. En outre, dans les régions habituellement impliquées dans le contrôle cognitif (CCA et CPFDL), cette tendance s'est accentuée lorsque les patients ont été invités à ne sélectionner que les stimuli négatifs (effet du type d'instruction). Nous avons également trouvé plusieurs similitudes dans le fonctionnement préfrontal (à la fois dans le volume et la force d'activation) entre les contrôles sains et les patients après médication en tenant compte du type d'instruction plus que de la valence émotionnelle des images.

Pour conclure, les résultats de la présente étude suggèrent que le traitement antipsychotique avec la ziprasidone améliore le fonctionnement cognitif lié au traitement de l'information émotionnelle dans le cortex préfrontal chez les patients souffrant de schizophrénie. Étant donné le mécanisme d'action neuro-pharmacologique de la ziprasidone (plus d'affinité pour la sérotonine que les récepteurs de la dopamine dans le cortex préfrontal), nous pensons que nos résultats démontrent que le contrôle cognitif et la régulation des réactions face à des stimuli émotionnellement chargés dans la schizophrénie sont liés à une plus forte concentration de dopamine dans les voies préfrontales.

Mots clés : schizophrénie, régulation émotionnelle, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, cortex préfrontal, ziprasidone.

Abstract:

Objective

We assessed psychological and neuronal manifestations associated with cognitive processing of emotional visual stimuli among schizophrenic patients after 16 weeks of antipsychotic medication with ziprasidone (daily average dose of 108 mg). We were especially interested in evaluating to what extent the restoration of emotional regulation involved the prefrontal cortex.

Methods

Thirteen schizophrenic patients (assessed using DSM-IV criteria) were clinically evaluated (using Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS, Calgary Depression Scale - CDS) and were scanned using functional magnetic resonance imaging (fMRI), before starting and at the end of 16 weeks of ziprasidone treatment. Their results were compared with those of 15 healthy subjects. In each neuroimaging session, participants watched 14 blocks of emotionally laden images taken from the standardized sets developed by International Affective Picture System [NIMH Center for Emotion and Attention (CSEA) at the University of Florida]. In each block, one type of image (e.g. positive, negative) predominated and subjects were instructed to select all images of a given type, which could be either concordant (e.g. select all positive images in a block with a majority of positive images) or non-concordant (e.g. select all positive images in a block with a majority of negative images). The blood oxygenation level dependent (BOLD) signal in response to emotional stimuli was used as dependent measure for the brain activity.

Results

Despite observing no significant changes on clinical measures (PANSS and CDS) before and after 16 weeks of ziprasidone treatment, several prefrontal regions (i.e. anterior cingulate - ACC, orbitofrontal – OFC, and dorsolateral prefrontal – DLPFC cortices) increased significantly their response to positive than to negative stimuli. Moreover, in the regions typically involved in cognitive control (ACC and DLPFC), this pattern was accentuated whenever patients were instructed to select only the negative stimuli. Among the healthy controls, we found that prefrontal activity was more sensitive to the type of

instruction, than to the type of image in a block; specifically, the prefrontal areas had a higher BOLD signal whenever subjects had to select the negative, than the positive images. We also found more similarities in prefrontal functioning (both in the volume and the strength of activation) between patients and controls after the treatment, when taking into account the instruction type (select negative versus positive stimuli), than when comparing the emotional valence of images.

Conclusion

The results of the present study suggest that antipsychotic treatment with ziprasidone restores the cognitive functioning related to the processing of emotional information in prefrontal cortex in patients with schizophrenia. Given the neuro-pharmacological action mechanism of ziprasidone (more affinity for serotonin than dopamine receptors in prefrontal cortex), we believe that our findings demonstrate that cognitive control and regulation of reactions when facing emotionally laden stimuli in schizophrenia is related to a higher concentration of dopamine in prefrontal pathways.

Keywords : schizophrenia, emotion processing, functional MRI, prefrontal cortex, ziprasidone.

Table des matières

Titre.....	i
Identification du jury.....	ii
Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Table de matières.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Abréviations.....	xi
I- Introduction à la schizophrénie	1
1) Définition.....	1
2) Historique.....	1
3) Symptomatologie.....	3
4) Épidémiologie.....	6
5) Étiopathogénie.....	7
a) Facteurs génétiques.....	7
b) Facteurs environnementaux.....	8
c) Facteurs neurodéveloppementaux.....	10
d) Schizophrénie et neurotransmetteurs.....	11
e) Schizophrénie et toxicomanie.....	14
6) Traitement.....	15
a) Médication.....	16
b) Réadaptation psychologique et sociale.....	18
7) Évolution et Pronostic.....	18

II-Anomalies cérébrales anatomiques et fonctionnelles dans la schizophrénie.....	21
III-Troubles émotionnels dans la schizophrénie.....	24
V- Traitement et régulation des émotions	29
V- Apport de l'imagerie dans l'étude des troubles émotionnels.....	33
VI- Hypothèses de travail.....	37
VII- Méthodologie.....	41
VIII-Résultats.....	49
IX- Discussion.....	65
X- Conclusions	69
XI- Références.....	70

Liste des tableaux:

Tableau I.....	9
Tableau II.....	41
Tableau III.....	41
Tableau IV.....	49
Tableau V.....	50
Tableau VI.....	58
Tableau VII.....	59
Tableau VIII.....	62
Tableau IX.....	63

Liste des figures:

Figure 1.....36

Figure 2.....44

Figure 3.....54

Figure 4.....55

Figure 5.....57

Figure 6.....61

Abréviations:

BA: *Brodmann Area.*

BOLD: *Blood Oxygen level Dependent*

CCA: *Cortex Cingulaire Antérieur*

CIM: *Classification Internationale des Maladies*

COF : *Cortex Orbito-Frontal.*

CPF : *Cortex Préfrontal.*

CPFDL: *Cortex Préfrontal Dorso-Latéral*

DS: *Déviation Standard.*

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders.*

DTI: *Diffusion Tensor Imaging.*

EPI: *Echo Planar Imaging.*

FWHM: *Full Width Half Maximum*

GABA: *Acide γ -Aminobutyrique*

GLM: *Generalized Linear Model*

IAPS: *International Affective Picture System*

IRM: *Imagerie par Résonance Magnétique.*

IRMf : *Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle.*

MPRAGE: *Magnetization-Prepared and Rapid Acquisition Gradient-Echo*

NMDA: *N-méthyl-D-aspartate*

PANSS: *Positive And Negative Syndrome Scale.*

ROI: *Region Of Interest.*

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

3D: *Trois dimensions.*

I- Introduction à la schizophrénie

1) Définition :

La schizophrénie est une affection psychiatrique chronique caractérisée par une modification du fonctionnement du cerveau qui affecte la pensée, les sentiments et les émotions de la personne atteinte avec pour conséquence des altérations de la perception de la réalité, des troubles cognitifs et des dysfonctionnements sociaux et comportementaux plus ou moins importants. Elle n'altère pas l'intelligence de la personne.

Ce trouble, qui touche 1 % de la population et atteint surtout de jeunes adultes (16 à 30 ans), se manifeste par des épisodes aigus de psychose suivis de divers symptômes psychotiques chroniques qui se prolongent pendant plusieurs années constituant un véritable handicap.

On peut dire qu'elle reste mal comprise malgré la masse importante d'articles scientifiques qui lui a été consacrée (30000 entre 1998 et 2007).

Le coût combiné, social et économique, de la schizophrénie est très élevé la plaçant parmi les dix premières causes d'invalidité dans le monde (Mueser et McGurk, 2004).

2) Historique :

La schizophrénie est le trouble mental le plus intimement lié à l'histoire de la psychiatrie. Le psychiatre allemand Emil Kraepelin est le premier en 1889 à faire la distinction entre « la démence précoce » décrite cinquante ans avant lui par le français Bénédict Augustin Morel (1860) et les autres formes de folie. E. Kraepelin, tout en conservant l'expression de « démence précoce », insistait sur trois aspects fondamentaux de la maladie que sont les troubles cognitifs, le début dans le jeune âge et le déficit quasiment inéluctable.

En 1911, le suisse Eugen Bleuler est le premier à utiliser le terme de schizophrénie, pour signifier la « coupure » ou la « division de l'esprit » lorsqu'il devint évident que la désignation de Kraepelin n'est pas une description adéquate de la maladie. “ *Je nomme la dementia præcox, schizophrénie, parce que la dissociation des fonctions psychiques en est l'une des caractéristiques les plus importantes* ” (Bleuler, 1911).

Par la suite plusieurs théories ont été émises pour expliquer la schizophrénie.

Dans la théorie psychanalytique, Sigmund Freud dans un article paru dans son livre de 1914 intitulé: « *On Narcissism: an Introduction* », applique sa théorie de la libido à l'interprétation de la schizophrénie. Contrairement à Kraepelin et Bleuler, Freud croit que la caractéristique essentielle de la schizophrénie porte sur les changements dans les relations du patient avec son entourage, c'est-à-dire, une modification de la relation d'objet. Le retrait et le désintéressement du schizophrène envers autrui est interprété par Freud comme un retrait de l'investissement libidinal dans les objets extérieurs. Selon la conception de cette époque, cette régression narcissique entraîne éventuellement une régression de certaines fonctions de l'ego. Pour Freud, la plupart des symptômes schizophréniques, incluant les désordres de la pensée, doivent être interprétés comme des dysfonctionnements des fonctions de l'ego causés par la résurgence des processus primaires.

Pour sa part, Carl G. Jung, dans son livre « *Psychogénèse des maladies mentales* », a été le premier à imaginer un mécanisme psychosomatique pour expliquer la schizophrénie. Selon lui, nous n'avons pas affaire à un désordre organique qui entraîne un désordre psychique. Nous sommes plutôt en face d'un désordre émotionnel qui modifie le fonctionnement du métabolisme et cause des dommages physiques au cerveau. Jung est convaincu que la base essentielle de notre personnalité repose sur l'affectivité et que les pensées et les actions ne sont que des "symptômes" de cette affectivité.

Dans les années 1930, Harry Stack Sullivan contribue aussi à l'avancement des connaissances sur la schizophrénie et à l'enrichissement de l'explication analytique. Son plus grand mérite est sans doute d'ajouter la dimension interpersonnelle à la compréhension de la schizophrénie (« *La schizophrénie, un processus humain* »). Il a démontré à quel point nos relations déterminent ce que nous sommes (« *Interpersonal Theory of Psychiatry* », 1953). Pour Sullivan, tout est relation et chaque problématique psychologique est interpersonnelle. Il croit dans l'importance de la relation parent-enfant et dans son influence sur le développement de l'individu.

Autre théorie, celle de la « double contrainte dans le mode de communication », publiée en 1956 par Gregory Bateson et ses collaborateurs dans « *Vers une théorie de la schizophrénie* » qui suite à l'observation du comportement des schizophrènes ont décrits une situation tout à fait particulière, celle de *l'injonction paradoxale* : elle exprime deux contraintes qui s'opposent : *l'obligation* de chacune contenant une *interdiction* de l'autre, ce qui rend la situation *à priori* insoluble; Quoi que fasse un individu pris dans cette situation, «il ne peut pas être gagnant». Ils ont émis l'hypothèse qu'un individu prisonnier de la double contrainte peut développer des symptômes de schizophrénie.

Il existe aussi d'autres théories (neurodéveloppementales et neurobiologiques, entre autres) qu'on abordera un peu plus loin dans le texte.

3) Symptomatologie :

La maladie s'installe soit de façon progressive soit de façon brutale. Le début progressif se voit chez des adolescents qui généralement montrent des dysfonctionnements discrets depuis des années et qui typiquement vers l'adolescence manifestent des difficultés à se concentrer ou à trouver le sommeil. Progressivement, ils s'isolent et négligent leur apparence physique; leur discours se dégrade et des perceptions inhabituelles

surviennent. Les débuts aigus se manifestent souvent par des psychoses aiguës soit de novo soit à l'occasion d'une situation stressante ou d'une consommation de substance psychoactive chez des adolescents qui étaient jusque là apparemment normaux. Une fois déclaré, l'affection est installée pour la vie et devient chronique, avec récurrence d'épisodes aigus.

La schizophrénie est une maladie multidimensionnelle qui touche plusieurs sphères chez le patient. On y retrouve généralement des troubles cognitifs, des symptômes positifs, des symptômes négatifs et des symptômes dépressifs.

a) Les troubles cognitifs : sont souvent les premiers symptômes qui apparaissent chez le schizophrène. Ces troubles ont une grande incidence sur les possibilités de réadaptation et de sociabilisations des patients.

- Troubles de l'attention et de la concentration.
- Troubles de mémoire.
- Troubles des fonctions exécutives.

b) Les symptômes positifs : Ils sont dits « positifs » parce qu'il s'agit de manifestations qui s'ajoutent aux fonctions mentales normales. C'est leur présence qui est anormale.

- Hallucinations : le plus souvent auditives, mais parfois aussi visuelles, olfactives ou tactiles.

- Délires.
- Langage incohérent.
- Agissements bizarres.

c) Les symptômes négatifs (déficitaires) : marqués par des comportements passifs

- Isolement et retrait social.
- Alogie ou difficulté de conversation.

- Apathie, perte d'énergie.
- Diminution de l'expression des émotions.

d) Les symptômes dépressifs : Souvent ignorés, ils sont pourtant fréquemment rencontrés chez les patients souffrant de schizophrénie. Au moins 30% des patients souffrant de cette maladie font des tentatives de suicide et 5 à 10% d'entre eux réussissent leur suicide. Bien qu'ils ne se suicident pas tous à cause des symptômes dépressifs, plusieurs d'entre eux le font pour cette raison.

Une fois établie, la schizophrénie a tendance à se caractériser par des cycles de rémission et de rechute.

Sur le plan nosologique, la quatrième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (**DSM-IV**) propose une classification hiérarchique de la schizophrénie en cinq sous-types :

- Paranoïde : quand les symptômes hallucinatoires ou délirants sont plus marqués que les autres symptômes.
- Désorganisé : quand les troubles du langage et du comportement ainsi que les troubles de l'affect sont plus marqués que les autres symptômes.
- Catatonique : quand le tableau clinique est dominé par au moins deux troubles moteurs.
- Indifférencié : correspond à une catégorie par défaut quand les critères des autres catégories ne sont pas retenus.
- Résiduel : quand les symptômes schizophréniques sont durables et si des critères de schizophrénie sont toujours présents mais sous une forme atténuée.

Cependant certains patients schizophrènes présentent une symptomatologie variable traduisant, de façon alternative, une schizophrénie paranoïde, une schizophrénie

désorganisée ou encore une schizophrénie mixte avec juxtaposition de ces différents symptômes.

A noter que les schizophrénies avec symptômes affectifs peuvent correspondre à une autre catégorie diagnostique nommée « trouble schizoaffectif »

Les signes cliniques peuvent se manifester avec une symptomatologie non spécifique, très variable, allant d'un comportement nettement altéré à de subtiles nuances de bizarrerie comportementale difficilement distinguable de la « normale ». Le tableau clinique peut se manifester par des symptômes rappelant des états dépressifs, anxieux, hystérisiformes ou hypocondriaques; Il peut également se présenter avec des signes d'indifférence, de renfermement, de conduites étranges, de mimiques discordantes d'excentricité ou de dépersonnalisation.

4) Épidémiologie:

Une méta-analyse de toutes les études publiées entre 1965 et 2001 a retrouvé un taux d'incidence annuelle moyen de 15,2 cas pour 100 000 habitants (Mc Grath et al., 2004) avec des limites de 8 et 43.

Le risque morbide au cours de la vie a été estimé à un taux moyen de 7,2 pour 1000, celui de la prévalence ponctuelle à 4,6 pour 1000 (avec une variation de 1,9 à 10,0) (Saha et al., 2005). Ces taux sont proches de ceux avancés par les organismes internationaux, soit environ de 4 pour 1000.

Au Québec, 1 à 2 % de la population est atteinte de schizophrénie.

Des études épidémiologiques récentes ont considérablement modifié le concept qui soutient que la schizophrénie affectait les deux sexes de manière égale et que son incidence ne variait pas en fonction des sociétés et des époques; Goldner a calculé que la prévalence mondiale de la schizophrénie était de 0,55% (Goldner, 2002) et révélé qu'elle variait de

manière significative (dans une proportion de 1 à 18) entre pays et régions. Pour Mc Grath (2004), le genre masculin est associé à un risque plus haut de schizophrénie.

Une autre étude suggère que le risque est plus élevé dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (Saha et al., 2005).

Ces études épidémiologiques indiquent que la schizophrénie est aussi associée à une série de facteurs sociaux et physiques tel que : un niveau socioéconomique bas (Boydell et al., 2004) et le célibat (Agerbo et al., 2004).

5) Étiopathogénie :

On estime que c'est la conjugaison de prédispositions génétiques (tendance familiale ou individuelle rattachée au génome), de contingences environnementales (biologique, sociodémographique, psychologique, histoire et trajectoire personnelle, hygiène de vie, environnement ou situation récurrente stressante) et de facteurs neurodéveloppementaux qui sous tendent l'apparition de la maladie.

a) Facteurs génétiques :

Depuis le XXe siècle plusieurs études ont montré l'existence d'une diathèse familiale dans la schizophrénie dont celle de P. Lalonde (Lalonde et al., 2001) qui a démontré que l'hérédité était un facteur qui accroît le risque. Ainsi, l'enfant naissant voit son risque augmenter de :

- 5 % s'il a un parent du deuxième degré (oncle, tante, cousin, cousine) qui souffre de schizophrénie ;
- 10 % s'il a un parent du premier degré (père, mère, frère, sœur) ;
- 10 % s'il a un jumeau différent qui souffre de schizophrénie ;
- 40 % s'il est enfant de deux parents schizophrènes ;
- 50 % s'il a un jumeau identique qui souffre de schizophrénie.

b) Facteurs environnementaux :

Des observations épidémiologiques répétées permettent aujourd'hui d'affirmer que le risque de voir survenir une schizophrénie est augmenté par un certain nombre de conditions environnementales dont la plupart interviennent au cours du développement fœtal ou infantile:

- Infections virales, bactériennes et parasitaires : Plusieurs études ont montré une relation entre la prévalence de plusieurs types d'infection et la survenue ultérieure d'une schizophrénie; L'infection grippale a été la plus étudiée (Mednick et al., 1988 ; Barr et al., 1990; Limosin et al., 2003). Ces travaux attirent l'attention sur le fait que le risque de schizophrénie est augmenté chez les sujets issus de grossesses dont le second trimestre survient pendant les pics de l'épidémie.

Les infections bactériennes à tropisme neurologique (Koponen et al., 2004) ainsi que la toxoplasmose (Torrey et Yolken, 2003) semblent également impliquées dans la survenue de schizophrénie.

- Facteurs sociodémographiques: un certain nombre de variables sont associées au risque schizophrénique : l'urbanisation (Pedersen et Mortensen, 2001), la migration (Selten, 1998; Cantor-Graae et Selten, 2005) et le stress maternel (van Os et Selten, 1998).

(Voir résumé tableau I)

Tableau I

Estimations du risque relatif de schizophrénie par rapport aux variances génétiques et environnementales.
R. Tandon et al. / Schizophrenia Research 102 (2008) 1–18

Facteurs de risques	Moyenne du risque relatif de schizophrénie si le facteur de risque est présent (approximatif)	Références
Histoires Familiales	2-70	Gottzman et al, 1987; Kendler et al 1993; Sullivan et al. 2003
*Jumeaux monozygotes	50-70	
*Jumeaux dizygotes	9-18	
*Les deux Parents atteints	40-60	
*Grands parents Atteints	3-6	
*Cousins touchés	2-3	
Urbanisation	2-3	Pedersen et Mortensen 2001
Migration	2-3	Cantor-Graae et Selten 2005
Infection du 1 ^{er} ou 2 ^{ème} trimestre de grossesse	2-3	Penner et Brown 2007
Naissance en hiver	1,1	Davies et al. 2003
Complications obstétricales et périnatales	2-3	Geddes et al. 1999; Byrne et al. 2007
Cannabis et stimulants	2-3	Semple et al. 2005
Parents d'âge sup 35 ans	1,5-3	Wohl et Gorwood 2007
Sexe masculin	1,4	Aleman et al. 2003

c) Facteurs neurodéveloppementaux :

La mise en évidence fréquente d'anomalies neuro-anatomiques et fonctionnelles chez des patients schizophrènes a naturellement conduit à une hypothèse neuro-développementale de l'étiologie de cette maladie.

Des auteurs (Fatemi et Folsom, 2009; MacDonald et Schulz, 2009; Stephan et al., 2009) ont avancé l'hypothèse que la schizophrénie était le produit d'une altération cérébrale primaire due à un défaut structurel qui apparaît au début de la vie; Ce défaut inter-agit avec le développement du système nerveux central et produit certaines déficiences qui en présence de facteurs environnementaux défavorables lors de l'enfance pourraient se traduire par l'apparition de symptômes observables à l'adolescence et à l'âge adulte.

Il faut savoir que le développement neurologique de l'enfant est sensible à un environnement social perturbé par le traumatisme, la violence, le manque de chaleur dans les contacts personnels ou l'hostilité. Chacun de ces éléments a été identifié comme facteur de risque et la combinaison de ces facteurs jouerait un rôle dans la vulnérabilité à la psychose qui se manifesterait plus tard à l'âge adulte (Read et al., 2001).

Les déficiences développementales incluent la différenciation et la migration de précurseurs neuronaux, la prolifération de dendrites et d'axones, la mort cellulaire programmée (apoptose) et l'élagage synaptique (Ashe et al., 2001).

D'autre part certains chercheurs pensent que le défaut biologique sous-jacent à la schizophrénie est un processus neurodégénératif entraînant des altérations de la croissance et de la réparation cellulaire (Marenco et Weinberger, 2000; de Haan et Bakker, 2004).

Ce processus neurodégénératif pourrait expliquer la dilatation progressive des ventricules latéraux avec perte du volume cortical constatées en IRM (Lieberman et al., 2001a), la persistance des symptômes (en particulier des symptômes négatifs) et l'exacerbation des

symptômes et/ou des rechutes lors de situations stressantes (Lieberman et al., 2001b; Mathalon et al., 2001).

Certains auteurs affirment que l'absence de gliose dans le cortex des patients schizophrènes n'est pas incompatible avec un processus neurodégénératif (Lieberman, 1999).

Les éléments que nous venons de mentionner tendent à confirmer la responsabilité commune des troubles du développement du système nerveux et du processus neurodégénératif dans la genèse de la schizophrénie, considérant qu'un développement neuronal aberrant peut entraîner une désorganisation et des altérations dans les connexions entre les neurones avec comme corolaire une susceptibilité à des processus dégénératifs (Ashe et al., 2002).

d) Schizophrénie et neurotransmetteurs :

Dans la schizophrénie, l'équilibre des neurotransmetteurs est perturbé. Cependant, l'origine de cette perturbation est inconnue.

- Hypothèse dopaminergique :

L'hypothèse classique : l'excès de dopamine est à la base de la théorie la plus vieille et la plus largement tenue dans la physiopathologie de la schizophrénie (Carlsson, 1977; Carlsson et Carlsson, 2006).

La preuve directe de son implication a été donnée par Laruelle qui a montré que (i) la psychose aiguë est associée à une sécrétion striatale accrue de dopamine en réponse à l'administration d'amphétamine (Laruelle et al., 1996) et de (ii) l'existence d'une plus grande quantité de dopamine endogène et d'une plus grande occupation des récepteurs D2 au niveau des synapses du striatum (Laruelle, 2003).

Cependant l'essentiel des preuves pour la théorie dopaminergique restent indirectes telles que : (a) l'effet antipsychotique des anciens et des nouveaux neuroleptiques par le blocage des récepteurs D2 de la dopamine au niveau du circuit méso-cortico-limbique (dont les neurones se déploient dans le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex fronto-temporal) (Freedman, 2003) et (b) l'effet psychotique des substances agonistes de la dopamine (cannabis, amphétamines, cocaïne, morphiniques) activant ce circuit (Guillin et al., 2007).

L'administration d'amphétamine induit une libération de dopamine plus importante chez les patients schizophrènes que chez les sujets contrôles et cela sans relation avec la quantité des transporteurs à dopamine localisés sur les terminaisons axonales (Laruelle et al., 2000). Il apparaît donc que cette augmentation de dopamine au niveau synaptique est liée à une hyperactivité des terminaisons dopaminergiques et non à leur plus grand nombre.

L'hypothèse dopaminergique revue par Weinberger (Weinberger, 1987) ainsi que par Davis (Davis et al., 1991) propose qu'il existe une hyperactivité dopaminergique mesolimbique associée à la symptomatologie positive et une hypoactivité dopaminergique mesocorticale associée à la symptomatologie négative et aux troubles cognitifs.

- **Hypothèse glutamatergique :**

Contrairement à la dopamine dont le rôle se limite à des aires cérébrales précises (striatum, système limbique et lobes frontaux) le glutamate est omniprésent.

L'hypothèse que le glutamate puisse jouer un rôle dans la schizophrénie a été établie lorsqu'on a pu lier la schizophrénie à la réduction de la transmission glutamatergique via les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Olney et Farber, 1995; Moghaddam, 2003) et cette théorie était supportée par les observations cliniques de l'induction des symptômes psychotiques par la phencyclidine (PCP) et la kétamine, antagonistes des récepteurs NMDA

(Javitt et Zukin, 1991). Des études post mortem sur des cerveaux de patients schizophrènes ont montré un nombre réduit de récepteurs NMDA dans les régions du cortex préfrontal et de l'hippocampe (Harrison et al., 2003). Il faut savoir que le récepteur NMDA participe à la régulation de la libération de la dopamine et le blocage des récepteurs NMDA reproduit les anomalies de la fonction dopaminergique observées dans la schizophrénie (Jentsch et Roth, 1999). La diminution de l'activité des récepteurs NMDA expliquerait donc à elle seule les symptômes de la schizophrénie mais on ne connaît toujours pas d'où provient cette diminution. S'agit-il d'un déficit en glutamate, d'un dysfonctionnement des récepteurs NMDA ou d'une accumulation d'antagonistes endogènes de ces récepteurs NMDA (Tsai et al., 1995).

- **Hypothèse sérotoninergique :**

La sérotonine a été soupçonnée de jouer un rôle dans la schizophrénie depuis l'observation des propriétés psychédéliques du lysergamide (LSD) ainsi que d'autres agents agonistes des récepteurs 5-HT_{2A}

Les avantages thérapeutiques d'antagonistes de récepteurs à la sérotonine comme la clozapine et la risperidone (attribués au blocage des récepteurs 5-HT_{2A}) ont attiré l'attention sur l'interaction de la sérotonine avec le système dopaminergique dans le mécanisme pathogénique de la schizophrénie (Kapur et Remington, 1996). Les effets cliniques des agonistes 5-HT_{2A} sont assez comparables à ceux des antagonistes des récepteurs NMDA (Aghjanian et Marek, 2000).

Bien que la preuve directe d'un dysfonctionnement sérotoninergique dans la pathogénie de la schizophrénie manque, un intérêt persiste sur le rôle des récepteurs sérotoninergiques (particulièrement 5-HT₃ et 5-HT₆) dans la schizophrénie (Abi-Dargham, 2007).

Nous citerons pour terminer M. Saoud et T. d'Amato (2006) *"Autant le reconnaître, au stade actuel des connaissances, tout semble interagir avec tout le reste, sans qu'il soit aujourd'hui possible de déterminer si ces dysrégulations interactives tirent leur origine d'une source simple ou déjà complexe."*

e) Schizophrénie et toxicomanie :

Il y a une forte association entre schizophrénie et toxicomanie du fait de la grande prévalence de la toxicomanie chez les schizophrènes (proche de 50% selon Kavanagh et al., 2002) et de la présence accrue de symptômes psychotiques dans le contexte de toxicomanie (Westermeyer, 2006; Green, 2007). La toxicomanie peut précéder, accompagner, ou suivre le premier épisode psychotique dans la schizophrénie. Parfois, il est difficile de faire la distinction entre schizophrénie débutante et premier épisode psychotique induit par l'utilisation de drogue (Mathias et al., 2008).

Le tabagisme est très répandu chez les patients schizophrènes qui sont cinq fois plus susceptibles de fumer que la population en général (de Leon et Diaz, 2005).

L'alcool, le cannabis et la cocaïne ont un impact négatif sur l'évolution et le traitement de la maladie se traduisant par une dégradation supplémentaire de l'état général du patient, des problèmes sociaux (chômage, itinérance ...) une aggravation ou une rechute des symptômes psychotiques et des épisodes dépressifs rendant ainsi le traitement antipsychotique moins efficace (Mueser et al., 1998; Green et al., 2004).

Les raisons qui motivent la prise de ces substances restent floues, cependant certains éléments suggèrent que les symptômes négatifs jouent un rôle clé dans l'étiologie de cette comorbidité schizophrénie-toxicomanie puisque certains auteurs pensent que les schizophrènes abusent de ces substances dans l'espoir de soulager leurs symptômes négatifs (Khantzian, 1997; Potvin et al., 2003; Potvin et al., 2005).

Concernant plus spécifiquement le lien entre la consommation de cannabis et la schizophrénie, plusieurs directions contribuent à comprendre l'impact du cannabis sur la schizophrénie : certains auteurs considèrent que la consommation de cannabis est antérieure aux épisodes schizophréniques et qu'elle représente donc un facteur de risque pour le développement de la maladie (Semple et al., 2005; Moore et al., 2007) et son apparition plus précoce (Ongur et al., 2009); D'autres mettent en doute cette relation de cause à effet et pensent que l'utilisation du cannabis ne fait pas augmenter le risque de développer la maladie mais qu'elle peut en précipiter la survenue chez des individus vulnérables (Degenhardt et Hall, 2006; Barnes et al., 2006). Enfin, d'autres auteurs, encore, trouvent par contre que la consommation de cannabis est postérieure à la maladie et donc sans lien causal direct avec celle-ci (Schiffman et al., 2005).

6) Traitement :

Au cours de la première moitié du XXe siècle, plusieurs chercheurs ont essayé d'identifier le substrat biologique en cause dans les troubles schizophréniques. Les recherches de Ladislav Von Meduna (essais avec le Pentetrazol, 1937), Ugo Cerletti (électrochocs, 1928) et Manfred Sakel (comas insuliniques répétés connu sous le nom de cure de Sakel, 1927) entre autres, bien qu'elles n'aient pas permis d'identifier les altérations biologiques responsables des symptômes psychotiques, ont néanmoins ouvert la voie aux premiers traitements de la schizophrénie et des psychoses affectives.

Bien qu'il n'existe aucun traitement permettant de guérir la schizophrénie, il est tout de même possible d'en atténuer les symptômes dans une certaine mesure et de parvenir à des niveaux de rémission compatibles avec une vie sociale acceptable et de façon autonome.

Les efforts thérapeutiques comprennent deux principes indissociables :

- La nécessité d'une médication antipsychotique.
- Une approche de réadaptation psychologique et sociale.

La schizophrénie est une condition complexe, chaque patient est différent, et le traitement est un processus long et difficile.

L'hospitalisation est indiquée dans les cas de symptomatologie aiguë comportant des troubles comportementaux susceptibles de mettre en danger le patient lui-même ou son entourage tels que les tendances suicidaires, la stupeur catatonique, l'agitation ou l'agressivité. Toutefois, on estime aujourd'hui que l'hospitalisation doit être la plus courte possible, soit le temps d'obtenir une compensation comportementale et d'entamer un traitement pharmacologique et psychologique.

La tendance actuelle consiste à réinsérer le plus rapidement possible le patient dans son milieu social, ou dans des institutions de soins ouverts, telles que des foyers et ateliers protégés ou des hôpitaux de jour.

a) **La médication** :

Les neuroleptiques (ou les antipsychotiques) constituent la première ligne de traitement des schizophrénies. Ils ne guérissent pas la maladie mais ils contribuent à la soigner en atténuant quelques symptômes (les hallucinations et le délire entre autres) et en améliorant la cohérence du processus de pensée. Ils provoquent des effets secondaires dont certains sont corrigés par des traitements dits « correcteurs ».

- Les antipsychotiques de première génération :

Les premiers antipsychotiques sont apparus au milieu des années 1950. Ils sont encore utilisés lorsque les antipsychotiques de deuxième génération ne s'avèrent pas efficaces.

Le **largactil** (chlorpromazine), l'**haldol** (haloperidol), le **trilafon** (perphenazine), le **mellaril** (thioridazine) et d'autres font partie de cette classe.

Ils bloquent l'action de la dopamine en agissant essentiellement comme antagonistes des

récepteurs dopaminergiques D2.

Ils sont à l'origine des effets secondaires liés au déficit en dopamine: rigidité musculaire, tremblements et mouvements anormaux (dyskinésie aigues ou tardives), galactorrhée (par augmentation de la prolactine), etc.

- Les antipsychotiques de deuxième génération:

Les années 90 ont vu le développement de plusieurs nouveaux médicaments pour la schizophrénie, appelées « les **antipsychotiques atypiques** ». Puisqu'ils provoquent moins d'effets secondaires que les anciens, ils sont aujourd'hui plus fréquemment utilisés.

Ces antipsychotiques agissent de manière plus ciblée sur les récepteurs de plusieurs neurotransmetteurs dont la dopamine et la sérotonine.

Le premier antipsychotique atypique, **clozapine** (clozaril), est apparu aux Etats-Unis en 1990. Cependant en raison du risque sérieux d'une agranulocytose sanguine, les patients qui sont traités par la clozapine nécessitent un suivi hématologique strict.

Font notamment partie de cette classe: la **risperidone** (risperdal), l'**olanzapine** (zyprexa), la **quetiapine** (seroquel) et la **ziprasidone** (zeldox).

Les effets indésirables de ces dernières molécules sont surtout d'ordre métabolique, tandis que ceux de la première génération se caractérisent plutôt par des effets secondaires neuromusculaires.

L'aripiprazole (abilify) semble inaugurer une nouvelle classe d'antipsychotiques (3^{ème} génération?), en raison de son effet stabilisateur de la dopamine. Il agit contrairement à tous les antipsychotiques comme agoniste partiel des récepteurs D2 de la dopamine. Cet effet se traduit théoriquement par une diminution de la dopamine dans le circuit mésolimbique et son augmentation dans les circuits mésofrontaux.

Les quatre types d'antipsychotiques sont susceptibles de provoquer des effets secondaires moins sérieux tels que : la somnolence, les étourdissements, l'agitation, l'insomnie, le

rythme cardiaque accéléré, la vue brouillée, la bouche sèche, les difficultés sexuelles, les spasmes musculaires et les tremblements. Certains de ces effets secondaires s'estompent après quelques semaines.

b) La réadaptation psychologique et sociale :

Le but commun est de permettre une réhabilitation progressive de la personne atteinte de schizophrénie pour qu'elle puisse récupérer plusieurs aptitudes qui étaient présentes avant la maladie. Un entraînement aux habiletés sociales constitue donc l'un des fondements du traitement (Rummel-Kluge et Kissling, 2008). Apporter au schizophrène du soutien, des encouragements et de la stimulation graduelle est nécessaire pour l'aider à combattre les symptômes chroniques qui l'handicapent et minent sa motivation (Chan et Leung, 2002).

La remédiation cognitive ainsi que l'utilisation de « prothèses cognitives » sont des approches plus récentes et prometteuses qui s'ajoutent à l'arsenal thérapeutique de cette redoutable maladie (Lecardeur et al., 2009; Sablier et al., 2009).

La réadaptation a pour but de redonner à la personne les moyens d'agir en tenant compte de ses déficits et de ses capacités. Il s'agit de faciliter la récupération ou le développement de fonctions cognitives et affectives nécessaires à l'autonomie dans le quotidien. Cela suppose la disponibilité d'intervenants (professionnels de la santé mentale, ressources sociales et communautaires, familles et amis) habilités à proposer des buts, des stratégies et des moyens adaptés et pertinents à chaque personne (Lieberman et al., 1986).

7) Évolution et pronostic :

Après un premier épisode psychotique, l'évolution de la schizophrénie varie considérablement selon les patients (Bleuler, 1972; Ciompi, 1980; Huber et al., 1980; Modestin et al., 2003; Thara, 2004). Classiquement, l'évolution est caractérisée par des phases d'exacerbations et de rémissions, avec une atténuation des symptômes psychotiques

à des degrés divers entre ces épisodes en fonction des patients et du cours de la maladie (Andreasen et al., 2005; Haro et al., 2008).

L'exacerbation des signes psychotiques peut être déclenchée par le stress, par exemple l'exposition à de fortes émotions (Butzlaff et Hooley, 1998), la non-observance du traitement, ou la toxicomanie.

Les symptômes positifs ont tendance à devenir moins graves et les symptômes négatifs plus importants au cours de l'évolution à long terme de la maladie. Les symptômes cognitifs demeurent généralement stables, tandis que l'humeur varie en gravité en fonction des symptômes psychotiques (Tandon et al., 2009).

Contrairement à la perspective originale de Kraepelin (détérioration progressive inévitable) environ un quart des patients présentent une rémission psychopathologique complète et environ la moitié montrent une rémission sociale (Huber et al., 1980; Harding et al., 1987; Harrison et al., 2001).

L'évolution longitudinale de la schizophrénie peut être envisagée comme un processus dynamique avec un très grand nombre de paramètres qui y contribuent, indépendamment de la présence ou de l'absence relative des symptômes typiques; L'évolution peut être analysée en termes d'emploi, d'éducation, d'adaptation sociale....

Pronostic

La schizophrénie présente un pronostic variable et plusieurs modèles évolutifs.

De très nombreuses variables ont été étudiées afin de dégager les éléments prédictifs potentiels de l'évolution et du pronostic de la schizophrénie. Parmi les facteurs de bon pronostic citons : le début aigu de la maladie, l'absence de tares prémorbides, une meilleure

fonction cognitive, l'absence de toxicomanie et un début tardif (Shepherd et al., 1989; Breier et al., 1991; Rossler et Rossler, 1998; Flyckt et al., 2006).

Les femmes ont un meilleur pronostic que les hommes, à condition que le début du trouble ait eu lieu après la ménarche, probablement grâce à un effet protecteur des œstrogènes (Kulkarni, 2009).

Le pronostic à court terme, lors d'un suivi d'une durée de deux ans, a été évalué par Sartorius et Jablensky (1976). Ces auteurs ont observé que 27% des patients se sont totalement remis de la maladie, 12% ont connu une rémission complète mais avec au moins une rechute, 17% ont connu une rémission partielle sans rechute et 18 % ont présenté un tableau clinique psychotique avec des symptômes positifs et négatifs de manière permanente.

La schizophrénie implique un fort taux de suicide et un risque plus élevé de mourir par suicide que dans la population générale (Hawton et al., 2005; Pompili et al., 2008). Environ un tiers des personnes souffrant de schizophrénie feront une ou plusieurs tentative de suicide et 5% en meurent (Tandon et al., 2009). Les facteurs qui augmentent le risque de suicide sont les troubles dépressifs associés, l'histoire de tentative de suicide antérieure, la toxicomanie, le genre masculin, la faible adhérence au traitement, une comorbidité médicale et l'impulsivité. Les facteurs de protection sont l'adhérence au traitement, l'absence de symptômes négatifs, le soutien familial, et l'intégration sociale (Tandon et al., 2009).

Le traitement par la clozapine peut également réduire le risque de suicide (Meltzer et al., 2003; Hennen et Baldessarini, 2005).

II- Anomalies cérébrales anatomiques et fonctionnelles dans la schizophrénie

Historiquement on avait constaté dans les années 1920, grâce à la pneumo encéphalographie, une réduction du volume cérébral chez les patients souffrant de schizophrénie (Jacobi et Winkler, 1927).

Durant les dernières décennies, un travail de recherche considérable a permis de mettre en évidence des anomalies structurales cérébrales chez certains patients souffrants de schizophrénie.

De nombreuses modifications cytoarchitecturales ont été observées dans le cerveau des patients souffrants de schizophrénie. Les travaux d'Erb et de Franck (2009) montrent que la taille du corps cellulaire des neurones pyramidaux est inférieure à la normale du fait d'une diminution de l'arborescence dendritique. Cette observation conforte l'idée de l'existence d'une altération de la connectivité synaptique dans la schizophrénie. Toujours d'après ces auteurs, plusieurs anomalies ont été identifiées dans de nombreuses régions cérébrales, avec des spécificités cellulaires et moléculaires propres à certaines régions et différentes anomalies des cellules gliales ont été mises en évidence également.

L'imagerie morphologique du cerveau par résonance magnétique a révélée l'existence de plusieurs anomalies anatomiques chez les schizophrènes : (i) une réduction de volume dans les structures du lobe temporal (l'hippocampe, gyrus parahippocampique, amygdale et gyrus temporal supérieur) (Nelson et al., 1998; Wright et al., 2000; Shenton et al., 2001), dans l'ensemble du lobe frontal (Choi et al 2005), dans le cortex orbitofrontal (Crespo-Facorro et al., 2000; Kuperberg et al., 2003) et du thalamus (Konick et Friedman, 2001), (ii) une dilatation du système ventriculaire touchant essentiellement les ventricules latéraux et les cornes temporales, ce qui suggère une relation avec la réduction de volume des

structures cérébrales adjacentes (Shenton et al., 2001; Steen et al., 2006) et (iii) une atrophie cérébelleuse (Rossi et al., 1993; Touloupoulou et al., 2004).

Dans une étude en IRM d'adolescents souffrant de schizophrénie (Thompson et al., 2001), des patients ont été suivis entre les âges de treize et dix-huit ans par des IRM anatomiques pratiquées tous les deux ans. Les auteurs ont observés une réduction de matière grise exagérée chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets témoins non malades. Des réductions significatives de matière grise, plus importantes chez les patients (5% par an au lieu de 0,9 à 1,4% chez les témoins), étaient observées dans les régions pariétales supérieures, les cortex frontaux supérieurs et les cortex temporaux latéraux.

Globalement, ces jeunes patients présentaient le même pattern de maturation cérébrale que les adolescents non malades, mais avec une exagération de la perte de substance grise, surtout à gauche.

En imagerie fonctionnelle on a pu démontrer un manque d'activation du cortex préfrontal dorsolatéral chez le patient schizophrène soumis à des tâches cognitives (Hypofrontalité) et également dans les régions responsables du contrôle de l'exécution d'une tâche (régions pariétales, frontales, cingulaires) (Berman et Meyer-Lindenberg, 2004). Une étude associant l'IRM fonctionnelle et l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) a objectivé une connectivité fonctionnelle réduite au niveau des régions frontales médianes et cingulaires antérieures, une connectivité anatomique réduite dans la substance blanche adjacente à ces régions ainsi qu'une corrélation positive entre les modifications de la connectivité avec les symptômes et les mesures générales de la capacité cognitive des patients (Camchong et al., 2011). Une autre étude associant l'IRM et la tomographie par émission de positron (PET) a mis en évidence un dysfonctionnement du circuit cortico-cérébelleux-thalamo-corticale qui pourrait être la cause principale de la perturbation du processus de coordination cérébrale

vue dans la schizophrénie et constituer le déficit physiologique central de la maladie (Andreasen et al., 1998).

Il faut souligner, comme l'a signalé Friston (1998), l'existence d'interaction de plusieurs régions plutôt que d'anomalies isolées d'une région dans la physiopathologie de la schizophrénie.

III-Troubles émotionnels dans la schizophrénie

La schizophrénie est largement considérée comme un trouble neurocognitif, c'est à dire un dysfonctionnement des systèmes neuronaux et cognitifs médians la pensée, le raisonnement, la mémoire, le langage, l'attention et la perception (Green, 1998; Andreasen, 1999).

Cependant, bien que le dysfonctionnement cognitif soit certainement un aspect essentiel de la schizophrénie, le dysfonctionnement des systèmes émotionnels du cerveau peut être encore plus important dans la compréhension de la maladie (Aleman et Kahn, 2005) sachant l'importance de l'interaction entre émotion et cognition chez l'être humain où les états émotionnels peuvent moduler sélectivement les composantes du contrôle cognitif (Gray, 2001).

Les systèmes les plus couramment utilisés pour la classification psychiatrique DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) et CIM-10 (Organisation mondiale de la santé, 1992) considèrent les anomalies émotionnelles (comme l'émoussement affectif et l'anhédonie) parmi les principaux symptômes de la schizophrénie et faisant partie des symptômes négatifs de la maladie.

Les personnes atteintes de schizophrénie ont une déficience du traitement émotionnel impliquant essentiellement l'expression, la reconnaissance et l'expérience émotionnelle (Kohler et Martin, 2006).

***L'expression émotionnelle :** La diminution de l'expression faciale émotionnelle chez le schizophrène a toujours été décrite comme un symptôme de base de la maladie (depuis Bleuler, 1911) et cette dépréciation (qui peut correspondre à un affect plat ou inapproprié) peut précéder la maladie de plusieurs années (Walker et al., 1993).

La méthode du *Facial Action Coding System* (Ekman et Friesen, 1975) reste aujourd'hui la technique la plus utilisée et la mieux validée pour évaluer qualitativement les expressions faciales.

Les études qui ont utilisé cette méthode conduisent toutes à la même observation, à savoir que les patients schizophrènes montrent moins d'expressions faciales positives et négatives, en réponse à des stimuli émotionnels, que les sujets sains, surtout pour la partie supérieure du visage (Berenbaum et Oltmanns, 1992; Mandal et al., 1998; Gaebel et Wölwer, 2004).

Les déficits de l'expression émotionnelle ne se limitent pas à l'expression faciale mais peuvent également concerner l'expression verbale où la diminution de la capacité à identifier et à verbaliser ses sentiments ('Alexithymie', Sifneos, 1973) peut être à l'origine des problèmes de régulation des émotions (comme on va le voir plus bas) et est associée à un risque accru de somatisation, d'anxiété, de dépression et de toxicomanie (Lane et al., 1997; Bagdy et Taylor, 1997).

***La reconnaissance émotionnelle d'autrui :** la plupart des recherches dans ce domaine concernent le traitement de la reconnaissance des expressions émotionnelles faciales et vocales d'autrui. Il a été apporté la preuve de la présence d'un dysfonctionnement dans cette reconnaissance chez les patients atteints de schizophrénie (Baudouin et Franck, 2006) en particulier sur les expressions et les intonations de peur, de colère, de dégoût, de honte et de tristesse/bonheur (Mandal et al., 1998; Edwards et al., 2001; Whittaker et al., 2001); Une corrélation positive entre les scores cliniques à la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (Andreasen, 1983) et la reconnaissance des expressions faciales a été aussi documentée par Addington et Addington (1998).

Dans une autre étude (Weiss et al., 2009), les auteurs affirment qu'au-delà du déficit dans la reconnaissance des expressions d'autrui, les patients présenteraient également un déficit

dans la reconnaissance de leurs propres expressions; Les sujets atteints de schizophrénie reconnaissaient moins bien leurs propres expressions que les sujets témoins et les patients qui reconnaissaient le moins bien leurs expressions faciales étaient aussi déficients dans la reconnaissance des expressions faciales d'autrui. Ce qui implique que « *le fait de ne pas reconnaître l'expression faciale d'autrui pourrait intervenir dans la non-reconnaissance du soi dans la schizophrénie* » (Weiss et al., 2009).

Pour expliquer un tel déficit, plusieurs hypothèses ont été avancées : l'hypothèse d'un trouble de l'attention a été suggérée (Addington et Addington, 1998; Bediou et al., 2005; Martin et al., 2005). Une autre hypothèse suggère que les troubles observés correspondent à un déficit de l'empathie chez les patients schizophrènes (Anselmo, 2006).

Pour Sander et al (2005), la tendance des patients schizophrènes à sous-évaluer le niveau de désagrément des stimuli négatifs suggère un trouble dans l'évaluation des événements négatifs.

Il faut savoir que le déficit dans la perception des expressions émotionnelles est indépendant des symptômes dépressifs (Kohler et Martin, 2006), que ce déficit est plus grand chez les hommes que chez les femmes (Scholten et al., 2005) et qu'il peut être affecté par des facteurs culturels (Brekke et al., 2005).

Les implications d'un tel déficit sont essentiellement un dysfonctionnement social puisque dans l'étude de Hooker et Park (2002), les auteurs ont démontré que les patients schizophrènes présentaient un déficit dans la reconnaissance des émotions faciales et vocales mais aussi que ce déficit de reconnaissance pouvait entraîner des problèmes dans le comportement et le fonctionnement social (travail, vie autonome). Il pourrait donc être utile de développer des stratégies de remédiation cognitive centrées sur ces déficits.

***L'expérience émotionnelle ou le ressenti émotionnel :** Il est difficile de mesurer l'expérience émotionnelle d'un individu, de définir sa qualité et de quantifier son intensité (Weiss et al., 2009)

Le ressenti émotionnel des patients schizophrènes a longtemps suscité des questionnements, notamment au niveau psychopathologique. Dans un premier temps les travaux ont surtout concerné l'anhédonie. L'anhédonie a suscité un regain d'intérêt de la part des psychanalystes dans les années 1950. Sandor Rado a suggéré que l'anhédonie témoigne d'une prédisposition (déterminé génétiquement) de l'individu à développer des troubles schizophréniques lors de la confrontation à certains stimuli environnementaux.

Toutefois, il est essentiel de noter que l'anhédonie ne pourrait se prévaloir de refléter fidèlement la vie émotionnelle interne du patient. En effet, l'anhédonie concerne surtout la possibilité de ressentir le plaisir et non les autres émotions.

L'expérience émotionnelle est souvent étudiée via l'induction émotionnelle telle que la présentation de photographies ou de films à caractère émotionnel, l'exposition à la musique émotive ou le rappel de ses propres expériences émotionnelles.

Dans la schizophrénie, le symptôme "émoussement affectif" implique une diminution du ressenti émotionnel (Sass et Parnas, 2003). Or certaines études ont conclu que bien que les patients schizophrènes aient été moins expressifs que les sujets témoins, ils rapportaient une expérience émotionnelle, en réponse à des stimuli émotionnels, similaire aux sujets témoins et que le ressenti pour les émotions négatives était encore plus fort chez les patients que chez les sujets témoins (Berenbaums et Oltmanns 1992; Kring et Neale, 1996; Myin-Germeys et al., 2000).

En résumé, il apparaît donc que les patients schizophrènes présentent non seulement une moindre expressivité faciale et vocale, rendant difficile la communication de leur propre

état émotionnel à autrui, mais aussi un déficit de leur capacité à décoder l'état émotionnel d'autrui par le biais de son expression faciale. Pourtant, ils sont capables de ressentir émotionnel comme tout un chacun et parfois plus pour les stimuli négatifs. Cette dissociation entre l'expressivité/reconnaissance faciale et le ressenti des émotions chez les sujets atteints de schizophrénie est appelée « *paradoxe émotionnel* » par Aleman et Kahn (2005) et ce désordre peut avoir des conséquences importantes sur les interactions sociales. Alors même qu'ils ressentent les émotions, les schizophrènes éprouvent des difficultés non seulement à les communiquer mais aussi pour interpréter les réactions expressives de leur propre état émotionnel (Weiss et al., 2009).

IV-Traitement et régulation des émotions

Il existe deux grandes théories sur la spécialisation hémisphérique dans le traitement des émotions (Borod et al., 1998) :

(1) L'hypothèse hémisphérique qui suggère que l'hémisphère cérébral droit est spécialisé pour traiter toutes les émotions.

(2) l'hypothèse de valence qui considère que l'hémisphère supérieur droit est spécialisé dans le traitement des émotions négatives et l'hémisphère supérieur gauche pour les émotions positives.

Les émotions négatives communes sont la tristesse, la peur et la colère; Les émotions positives communes sont le bonheur et la surprise.

Le traitement des émotions est soutenu par un système distribué de neurones; Nauta a suggéré, il y a quelques années (Nauta WJ, 1971), que des parties des lobes frontaux forment une composante majeure du système limbique et participent à la régulation émotionnelle.

Un modèle basé sur des études animales et humaines (Philips et al., 2003a) propose que les perceptions émotionnelles peuvent dépendre de deux systèmes neuronaux :

(a) **le système limbique ventral** (l'amygdale, l'insula, le striatum ventral, les régions ventrales du gyrus cingulaire antérieur et du cortex préfrontal) qui est essentiel pour l'identification de la signification émotionnelle d'un stimulus et la production ultérieure de l'état affectif;

(b) **le système limbique dorsal** (l'hippocampe et les régions dorsales du gyrus cingulaire antérieur et du cortex préfrontal) qui est important dans le fonctionnement exécutif requis pour la régulation des états affectifs.

Dans la schizophrénie, qui affecte la plupart des fonctions du système limbique, toutes les dimensions du traitement des émotions sont souvent atteintes (Kohler et Martin, 2006) y compris donc l'expression, la reconnaissance et l'expérience émotionnelle. Les déficits dans ces domaines peuvent être plus pertinents chez les personnes qui ont obtenu une rémission après un épisode aigu (Penn et al., 2000).

Le concept de régulation des émotions se réfère à un ensemble de processus par lequel « *les individus sont influencés par les émotions qu'ils ont, quand ils en ont, et par comment ces émotions sont vécues ou exprimées* » (Gross, 1999).

Deux stratégies de régulation ont été bien étudiées par Gross (1998):

(i) la stratégie de **réévaluation émotionnelle** (Reappraisal) ou de **remise en cause** qui est le réexamen de la valence émotionnelle du stimulus perçu (ex : quand nous sommes tellement en colère contre quelqu'un, que nous avons envie de crier après lui mais qu'on ne le fait pas).

(ii) la stratégie de **suppression émotionnelle** qui est la réduction ou l'augmentation du comportement émotionnel pendant respectivement un état d'excitation ou d'inhibition émotionnelle (ex : quand on voit quelque chose de très drôle mais qu'on a besoin d'étouffer nos rires lors d'une cérémonie officielle ou par ex quand on a le moral à plat mais qu'on veut paraître de bonne humeur pour une fête).

Ainsi après avoir évalué les indices émotionnels et le déclenchement des réponses appropriées, la régulation des émotions peut être considérée comme une mise au point des réactions émotionnelles (Gross, 1998).

Les résultats de la neuroimagerie ont montré que dans une tentative de réévaluer des stimuli négatifs, l'activation de l'insula et de l'amygdale est réduite alors que dans une tentative de supprimer les stimuli négatifs, l'activation de l'insula et de l'amygdale est augmentée

(Goldin et al., 2008). Ainsi les zones du cerveau associées au traitement des émotions sont fortement activées lors de l'utilisation de la stratégie de suppression par opposition à la stratégie de réévaluation.

Compte tenu de l'existence du «paradoxe émotionnel» dans la schizophrénie, comme discuté plus haut, si une telle dissociation entre les différents domaines de l'émotion est présente, il est probable, d'après van der Meer que le processus sous-jacent de la régulation des émotions soit également influencé et que *« cela semble être la mise au point des réactions émotionnelles qui pourrait mal fonctionner chez les patients schizophrènes »* (Van der Meer et al., 2009).

Dans leur étude sur les stratégies de régulation émotionnelle chez les schizophrènes (Van der Merr et al., 2009), les auteurs ont démontré que les patients schizophrènes avaient une nette préférence pour la stratégie de suppression dans la régulation de leur émotions tandis que les témoins sains sont plus susceptibles de réévaluer. Autrement dit, les contrôles sains ont tendance à réinterpréter les indices internes afin de diminuer la valence affective du stimulus émotionnel, tandis que les patients schizophrènes sont plus susceptibles de supprimer la valence du stimulus émotionnel. Ces résultats laissent penser que la dissociation entre les différents domaines de l'émotion peut être due à une déficience dans la réévaluation des stimuli à valence négative conduisant à la nécessité de supprimer ces expériences émotionnelles (Van der Meer et al., 2009). Autre élément intéressant, objectivé par cette étude, est le fait que les patients schizophrènes montrent des niveaux élevés d'alexithymie et donc lorsque ces patients sont moins aptes à exprimer leurs sentiments par des mots, la nécessité d'utiliser d'autres stratégies de régulation des émotions (la suppression dans ce cas) devient alors primordiale.

L'usage excessif de la stratégie de suppression fait que les patients schizophrènes présentent souvent une apparence d'affect plat et cette stratégie pourrait expliquer le constat paradoxal fait chez les patients schizophrènes qui montrent de forts sentiments intérieurs (négatifs ou positifs) mais sans qu'ils soient en mesure de les exprimer, d'où l'apparence d'affect plat (Gur et al., 2006). En outre, selon John et Gross (2004), quand on est moins en mesure de faire usage d'une stratégie de réévaluation, pour une raison quelconque, cela pourrait imposer une dépendance plus grande de la stratégie de suppression.

V- Apport de l'imagerie dans l'étude des troubles émotionnels

Diverses études de neuroimagerie structurelle et fonctionnelle ont examiné les bases neurophysiologiques des ces déficits émotionnels.

Les comparaisons de l'activation cérébrale au cours de paradigmes émotionnels offrent la possibilité d'une meilleure caractérisation des dysfonctionnements cérébraux au cours du traitement affectif chez les patients souffrants de schizophrénie. Les modèles d'activations anormales révèlent un complexe réseau de dysfonctionnement cortico-sous-cortical.

Dans une étude de neuroimagerie fonctionnelle, Hariri et al. (2000 et 2003) ont démontré que chez le sujet sain l'évaluation cognitive des stimuli émotionnels entraîne l'activation des régions néocorticales (cortex préfrontal et cingulaire antérieur); Ces régions modulent alors l'activation observée dans les aires dévolues (principalement l'amygdale) lors d'une tâche émotionnelle demandant peu d'évaluation cognitive.

Chez les patients schizophrènes on a objectivé un dysfonctionnement du système limbique, particulièrement au niveau de l'amygdale qui présente un volume réduit (Wright et al., 2000; Hulshoff Pol et al., 2001) et une réponse fonctionnelle atténuée à des stimuli émotionnels (Taylor et al., 2005; Holt et al., 2005) ainsi que des régions frontales où on a noter une hypo-activation (Crespo-Facorro et al., 2000; Gur et al., 2002).

Dans une autre étude (Fahim et al., 2005), les auteurs ont analysé la réponse neuronale aux images négatives et neutres chez des patients schizophrènes ayant un affect plat par rapport à d'autre sans affect plat et ils ont observé une activation de l'amygdale, du cortex cingulaire antérieur, de l'insula et du cortex orbito-frontal chez les patients sans affect plat; Toutefois lorsque l'activation dans le groupe avec affect plat a été soustraite de l'activation dans le groupe sans affect plat, seul le gyrus lingual était significativement activé.

Zhou et al. (2005) ont signalé des réductions de volume du gyrus cingulaire antérieur utilisant l'IRM structurelle dans un échantillon de 59 patients atteints de schizophrénie et 58 sujets témoins sains. Hempel et al. (2003), Williams et al. (2004) et Habel et al. (2005) rapportent une activation diminuée de manière significative de la cingulaire antérieure, de l'amygdale et du cortex orbito-frontal chez les patients schizophrènes au cours de tâches de reconnaissance faciale en IRMf de même que Li et al. (2010) qui ont objectivé une réponse diminuée ou absente de l'amygdale et de l'hippocampe au cours de la reconnaissance des images effrayantes. Phillips et al. (2003b) ont confirmé l'implication de l'insula, du cortex cingulaire antérieur et du cortex orbitofrontal dans la régulation des émotions en IRMf. Et enfin Kuperberg et al. (2003) ont observé un amincissement cortical bilatéral dans la région orbitofrontale (ainsi que les zones frontales et temporales) chez 33 patients schizophrènes par rapport à 32 sujets témoins.

On pense que le déficit émotionnel observé dans la schizophrénie pourrait être dû à un trouble des connexions structure limbique–néocortex (Andreasen 2002).

Pour Sylvain Pirot (2004), les anomalies structurales et fonctionnelles – concernant des structures du système ventral (l'amygdale, l'insula, le striatum ventral et les régions ventrales du cortex cingulaire antérieur) – pourraient entraîner une restriction de l'éventail des émotions (positives ou négatives) identifiables, ainsi que des déficits dans la reconnaissance et l'évaluation de la valeur de ces émotions d'où une diminution des états affectifs et des comportements émotionnels. Les symptômes négatifs (en particulier l'émoussement affectif et l'anhédonie) et positifs (hallucinations, illusions de persécution), ainsi que l'inadaptation sociale qui en découle, émaneraient plus ou moins directement de ces dysfonctionnements (Pirot, 2004). Les anomalies qui caractérisent l'hippocampe et le cortex préfrontal dorsal (thalamus) – parce qu'elles entraînent des troubles du raisonnement,

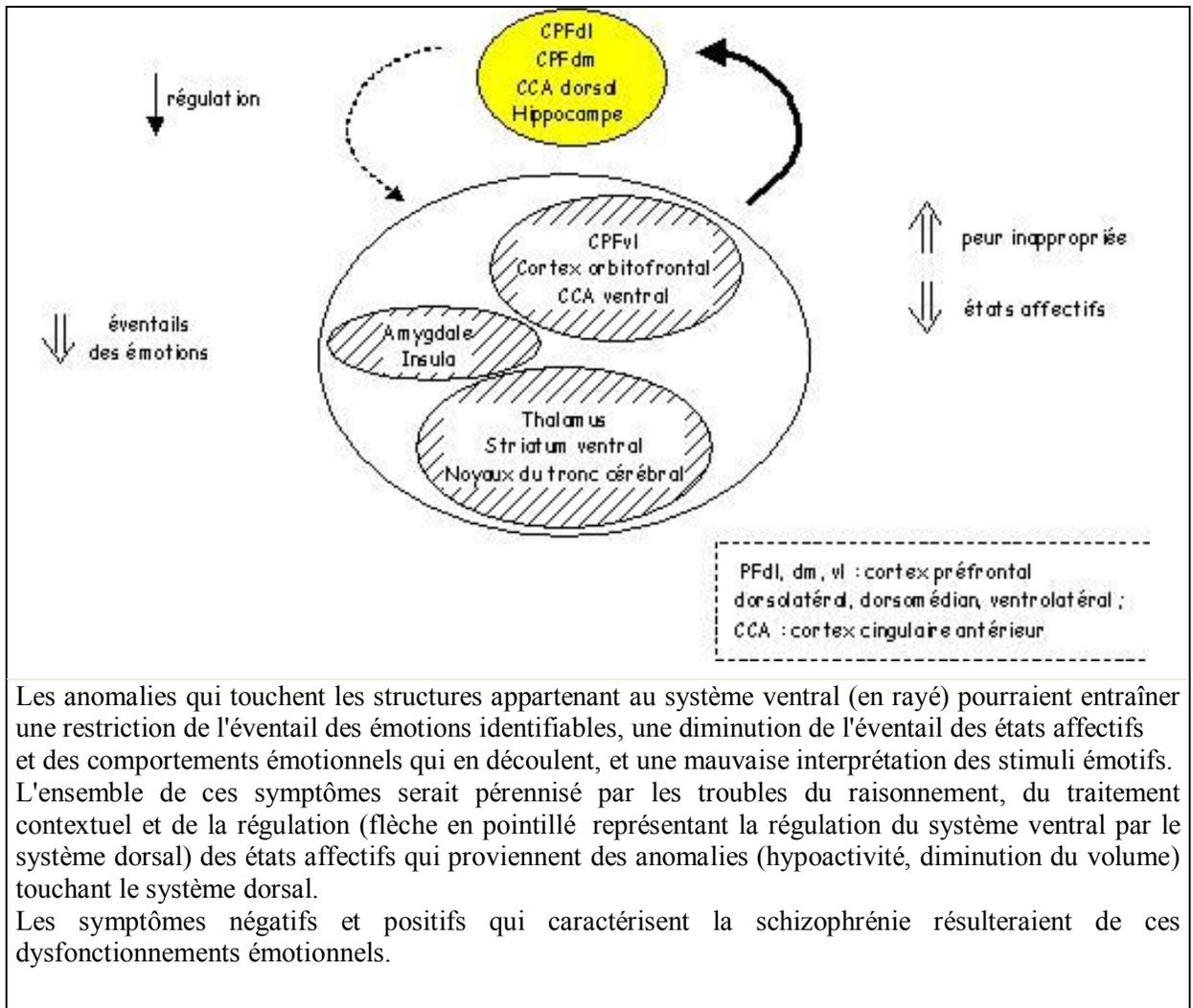
du traitement contextuel et de la régulation des états affectifs – pérenniseraient quant à elles l'ensemble de ces symptômes (Phillips et al., 2003b) (Voir Figure 1).

Quand à Aleman et Kahn (2005), ils proposent un modèle neurobiologique afin d'expliquer les anomalies émotionnelles caractéristiques de la schizophrénie et considèrent (1) le déséquilibre en dopamine comme la base de l'accroissement de l'expérience émotionnelle associée à la psychose alors que (2) la réduction structurelle du volume de l'amygdale et la connectivité diminuée dans le cortex préfrontal sous-tendent le déficit de la perception et de l'expression émotionnelle.

L'intérêt pour cet aspect de la neuropsychologie de la schizophrénie est soutenu par l'affirmation selon laquelle les déficits ci-dessus peuvent être des biomarqueurs de la maladie (Gur et al., 2007).

Figure 1

Représentation schématique des structures susceptibles d'intervenir dans les troubles de la perception et du traitement des émotions et dans les déficits du comportement émotionnel chez les schizophrènes.



VI-Hypothèses de travail

Comme nous l'avons mentionné plus haut, plusieurs études suggèrent la contribution d'un dysfonctionnement des réseaux neuronaux notamment au niveau du cortex préfrontal dans la schizophrénie; En effet, les circuits fronto-sous corticaux permettent à l'organisme d'agir sur son environnement par des mécanismes d'action et de régulation. Par exemple le circuit cingulaire antérieur intervient dans le comportement motivé, le circuit orbito-frontal permet l'intégration des informations émotionnelles dans les réponses comportementales et le circuit préfrontal dorso-latéral permet l'organisation de l'information. La schizophrénie est le résultat d'une perturbation directe ou indirecte touchant l'intégrité, la modulation ou le fonctionnement de ces boucles (Bonelli et Cummings, 2007). Par conséquent la défaillance de ces boucles peut se manifester par une vaste gamme de symptômes : délires, hallucinations, déficit de communication, déficit moteur et des troubles émotionnels.

Les principaux objectifs du présent travail sont :

(1) d'explorer en IRMf le type et le volume d'activation neuronale, des patients schizophrènes, en réponse à l'affichage d'images émotionnellement chargées, essentiellement pour les valences extrêmes (positives et négatives), au niveau de la région préfrontale (cortex cingulaire antérieur-CCA-, cortex orbitofrontal-COF- et cortex préfrontal dorsolatéral- CPFDL) et d'étudier l'effet du type d'instruction (donnée lors de la présentation de ces images) sur ces activations à fin de voir l'effet du contrôle cognitif sur le traitement des émotions (interaction cognition-émotion).

(2) D'analyser les potentiels avantages de la ziprasidone dans l'amélioration du ressenti des stimuli émotionnels visuels et dans l'autorégulation cognitivo-émotionnelle.

Nous pensons que les potentiels avantages de la ziprasidone se manifesteront dans l'augmentation et/ou les changements d'activation au niveau des régions préfrontales en

comparaison d'une part avec leur état avant la prise de ziprasidone et d'autre part avec les sujets témoins.

(3) Nous avons aussi espoir d'améliorer les symptômes négatifs, positifs et dépressifs de la maladie avec ce médicament ainsi que quelques paramètres biochimiques et de poids. Il faut signaler que le travail présenté ici n'est qu'une partie d'un grand projet d'étude englobant d'autres modalités d'explorations (projection d'extraits de films émotifs ainsi que des séquences DTI) et qui ne sont pas pris en compte dans ce présent mémoire.

Pourquoi la ziprasidone :

Bien que les médicaments de première génération aient fait leur preuve d'efficacité sur les symptômes positifs, leurs effets secondaires limitaient leur utilisation clinique. Les neuroleptiques typiques bloquent en effet les récepteurs D2 partout dans le cerveau y compris les récepteurs D2 mésolimbiques (Stahl, 2002).

D'une part, le blocus total des D2 est préjudiciable à certaines fonctions cognitives, sociales et affectives et d'autre part le blocage des récepteurs D2 est à l'origine de problèmes cliniques tel que les troubles de l'humeur (blocage sur la voie mésolimbique), des symptômes extrapyramidaux (blocage sur la voie nigrostriatale) ou des taux élevés de prolactine dans le sang (blocage sur la voie tuberoinfundibulaire) qui peut affecter la fonction sexuelle du patient. Par conséquent les processus de découverte de nouveaux médicaments (antipsychotiques atypiques) a porté essentiellement sur le ciblage des récepteurs dopaminergiques D2.

Toutefois, ces médicaments présentent encore quelques-uns des principaux effets secondaires majeures des antipsychotiques typiques avec leur blocus D2 en particulier à forte dose, par exemple l'humeur négative, quelques symptômes extrapyramidaux, la prise

de poids, et les niveaux élevés de prolactine (Stahl, 2002).

La ziprasidone diffère des autres antipsychotiques atypiques par plusieurs caractéristiques cliniques et pharmacologiques. La ziprasidone en plus d'être un antagoniste des récepteurs D2 de la dopamine, elle est un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{1D} et 5-HT_{2C} et un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} de la sérotonine, en plus de son inhibition de la recapture à la fois de la sérotonine et de la noradrénaline (Stahl, 2002).

En ce qui concerne la tolérance, la ziprasidone a des avantages importants en ce qu'elle n'est pas associée à la prise de poids ou à des changements défavorables des taux de cholestérol, de triglycérides et de la glycémie. On a d'ailleurs souvent observé une amélioration de ces paramètres lors du passage à la ziprasidone à partir d'un autre antipsychotique (Greenberg et Citrome, 2007).

Sa faible liaison D2 dans la voie mesocorticale peut jouer un rôle important dans l'amélioration de l'humeur et de la cognition. En outre, son faible antagonisme D2 dans la voie nigrostriatale ne favorise pas l'apparition des symptômes extrapyramidaux et de la dyskinésie tardive par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques, même à des doses plus élevées.

L'intérêt particulier pour l'étude proposée est la prépondérance du rôle d'antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} sur celui du blocage des récepteurs D2 (fixation de 65% des récepteurs D2 et a plus de 80% des récepteurs 5-HT_{2A}) ce qui améliore la disponibilité de la dopamine dans le cortex préfrontal.

Nous pensons que la ziprasidone peut favoriser la préservation de la cognition et la diminution des symptômes émotionnels dans la schizophrénie en «améliorant» la fonction des circuits dorsolatéral, orbitofrontal et cingulaire antérieur.

Et c'est en confrontant les résultats d'analyses des images de la résonance magnétique fonctionnelle des différents participants que nous souhaitons déboucher sur une meilleure compréhension des déficits émotionnels chez les patients schizophrènes et sur les éventuels bénéfices de la ziprasidone.

VII- Méthodologie

1) Sujets

Treize patients souffrants de schizophrénie répondant au critère du DSM-IV depuis moins de 5 ans et âgés entre 18 et 40 ans, en phase stable de la maladie et 15 contrôles sains ont participé à l'étude (voir tableaux II et III).

Conformément à la Déclaration d'Helsinki, le consentement éclairé a été obtenu avant la participation à l'étude. La capacité des patients atteints de schizophrénie à donner un consentement éclairé a été jugée en utilisant les lignes directrices de l'Association canadienne de psychiatrie.

L'étude a été approuvée par les comités d'éthique du Centre de recherche Fernand-Seguin de l'Hôpital Louis-H Lafontaine et le Regroupement Neuroimagerie Québec.

Tableau II
Données démographiques

	Patients (n=13)	Contrôles sains (n=15)
Age	33.2 (7.4)	30.6 (6.2)
Années d'Éducation	11 (2.4)	15 (2.6)
Hommes/Femmes	10/3	6/9

Moyenne (DS)

Tableau III
Dosage et durée moyenne du traitement à la ziprasidone

Dosage : 120 +/- 60mg/j

Durée : 100 +/- 50jours

2) **Instruments d'évaluation**

Tous les patients ont subi une évaluation des symptômes psychotiques négatifs et positifs (échelle de PANSS), une évaluation des symptômes dépressifs (échelle de Calgary), un examen physique de routine (poids, tension artérielle), une prise de sang (glycémie, taux d'insuline, de prolactine et de cortisol) ainsi qu'une résonance magnétique nucléaire cérébrale au début et après 16 semaines de traitement par la ziprasidone.

Le groupe contrôle n'a subi qu'une seule séance de résonance magnétique (pour des considérations financières).

3) **Stimuli et paradigme expérimental**

Nous avons utilisé un modèle de conception par bloc (bloc design) et les changements du signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) ont été mesurés au cours de la projection de quatorze blocs de douze images sélectionnées parmi la banque de données de l'*International Affective Picture System* [IAPS] (NIMH Center for Emotion and Attention de l'Université de Floride), une base de données de photographies en couleur affichant des scènes, des objets ou des interactions sociales à valence émotionnelle. Les photos ont été divisées en trois catégories : neutres, négatives (ou désagréables) et positives (ou agréables) selon les évaluations subjectives fournies par IAPS.

Les images des trois catégories ont été appariées pour le contenu (visages, animaux, objets, paysages et scènes).

Les sujets, munis d'un boîtier, ont été priés de regarder attentivement les images et de suivre l'instruction donnée avant chaque début de bloc. L'instruction était de ne sélectionner que les images qu'ils considéraient (ou qu'ils ressentent) comme étant positives, négatives ou neutre et ceci en cliquant à chaque fois sur un bouton du boîtier.

Quatre blocs avec comme instruction « cliquer positif », quatre blocs avec comme instruction « cliquer négatif » et quatre blocs avec comme instruction « cliquer neutre » ont été présentés aux sujets.

Deux blocs contrôles ont été intercalés entre ces douze blocs avec comme instruction soit de cliquer sur toutes les images soit de ne pas cliquer (juste regarder).

Il y avait 8 images de même valence dans chaque bloc.

Les images ont été affichées pendant 1sec, entrecoupées d'une croix blanche de fixation (d'une durée de 0.5 sec).

Chaque bloc avait une durée de 21.3sec et était séparé du suivant par des périodes de repos de 15sec (où la croix de fixation a été présentée).

Les blocs ainsi que les photos au sein de chaque bloc ont été présentés de manière aléatoire.

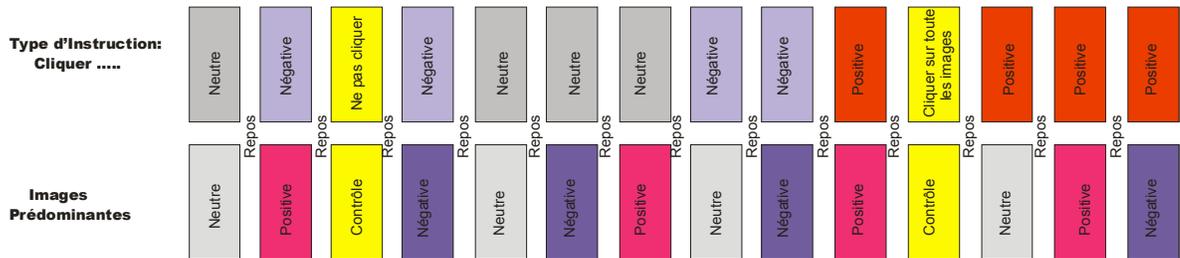
Une brève présentation a été préférée pour forcer les sujets à évaluer et traiter les images sur la base de la première impression, davantage basée sur l'intuition que sur l'évaluation consciente.

On a aussi fait le choix de faire participer activement les sujets à l'expérience (en leur demandant de cliquer sur le bouton) pour contrôler l'engagement de la personne et éviter le plus possible aux participants d'être distraits ou de somnoler.

Figure 2 : Tache expérimentale

Les participants ont visionné 14 blocs d'images émotionnellement chargées prises à partir des ensembles normalisés mis au point par l'*International Affective Picture System*.

Dans chaque bloc, un type d'image (neutre, positif ou négatif) est prédominant (8 images sur 12) et les sujets ont été instruits de sélectionner toutes les images d'un type donné, qui pourrait être soit concordants (par exemple, sélectionner toutes les images positives dans un bloc avec la majorité des images positives) ou non concordant (par exemple, sélectionner toutes les images positives dans un bloc avec la majorité des images négatives).



4) Acquisition des données de neuroimagerie

Les données de neuroimagerie ont été acquises sur une machine de 3 Tesla (MAGNETOM Trio TIM, Siemens Electric, Germany) opérationnelle à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle de l'Institut de Gériatrie de Montréal.

Trente neuf tranches contiguës (de 3mm d'épaisseur chacune) ont été acquises toutes les 3 secondes sur un plan axial incliné suivant l'axe AC-PC (commissure antérieure-commissure postérieure) couvrant l'ensemble de cerveau. Les images fonctionnelles ont été obtenues en utilisant une séquence EPI (echo-planar imaging) avec les paramètres suivants: temps de répétition [TR]=3000ms, temps d'écho [TE]=30ms ; angle de bascule [Flip]=90° ; champ de vision [FOV]=220x220mm ; taille du voxel=3.4x3.4x3.0mm ; Matrice=64x64.

Un algorithme de correction de mouvement a été employé pendant que les images EPI étaient acquises. Un total de 180 volumes a été enregistré pendant la session fonctionnelle. Il y a eu deux sessions fonctionnelles de 14 blocs chacune avec des images différentes d'une session à l'autre.

Par la suite 176 images anatomiques haute résolution de 1mm d'épaisseur ont été acquises dans un plan sagittal en utilisant une séquence 3D MPRAGE avec les paramètres suivants : TR=2300ms ; TE=2,91ms ; Flip=9° ; FOV=256x256mm ; Voxel=1x1x1mm ; Matrice=256x256.

5) Analyses des données

Les données ont été analysées à l'aide de Brain Voyager QX (Brain Innovation BV, Maastricht, Pays-Bas). Le logiciel a été utilisé pour le prétraitement et l'analyse des données d'IRM fonctionnelle. Les images fonctionnelles bidimensionnelles de chaque sujet ont été prétraitées afin de corriger la différence de temps dans l'acquisition des tranches (slice scan time correction) et les tendances linéaires; Ensuite un filtre passe-haut de trois

cycles par cours de temps (le domaine de fréquence) a été appliqué aux tranches 2D corrigées. Au cours de l'étape suivante, la série fonctionnelle a été prétraitée pour corriger les artefacts de mouvement dans l'espace tridimensionnel tout en s'assurant que le mouvement dans n'importe quel plan n'excédait pas 3mm. Ces images fonctionnelles corrigées ont ensuite été utilisées pour reconstruire le volume 3D fonctionnel pour chaque sujet. Le volume 3D fonctionnel a été aligné sur le volume anatomique 3D correspondant et les deux ont été normalisés dans l'espace stéréotaxique standard de Talairach (Talairach et Tournoux, 1988). Un lissage spatial utilisant un filtre gaussien à 8mm de largeur (FWHM) a été appliqué aux données 3D fonctionnelles afin de diminuer le bruit et d'améliorer le signal.

Deux conditions expérimentales principales ont été analysées : le type d'image (positive, négative, neutre) et le type d'instruction (cliquer positif, cliquer neutre, cliquer négatif).

Sur la base de la combinaison de ces deux conditions nous avons obtenu neuf prédicteurs (par exemple « cliquer positif » dans un bloc où la majorité des images sont positives; « cliquer positif » dans un bloc où la majorité des images sont négatives, « cliquer positif » dans un bloc où la majorité des images sont neutres, etc. pour chaque type d'instruction)

En plus de ces 9 prédicteurs, nous avons eu deux autres prédicteurs où les sujets devaient soit « cliquer sur toutes les images » soit de « ne pas cliquer » (juste regarder) quel que soit le type d'image présentée dans ces blocs.

Ces prédicteurs ont d'abord été entrés comme facteurs fixes dans le modèle linéaire général (GLM) à simple sujet, puis ont ensuite été entrés dans un deuxième niveau d'analyse correspondant à un modèle GLM à effets aléatoires qui a été utilisé pour l'analyse de groupe (Penny et Holmes, 2003). Les paramètres statistiques de ce modèle-ci ont été

estimés en voxel pour l'ensemble du cerveau et des cartes d'activation ont été calculées pour différents contrastes entre les prédictors.

Les critères utilisés pour afficher les cartes d'activation pour un contraste donné ont été : la taille du groupe (cluster) de 108 voxels adjacents significatifs (1x1x1mm) et un seuil statistique pour chaque voxel dans le groupe correspondant à $p < 0.001$ (non corrigé).

Pour chaque contraste, nous avons choisi un certain nombre de clusters comme régions d'intérêt pour une analyse plus approfondie. Dans chacune de ces régions d'intérêt nous avons extrait l'estimation des paramètres du modèle GLM pour chaque sujet et nous avons analysé l'interaction entre le type d'image et le type d'instruction utilisant le logiciel de statistique SPSS (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

6) Les contrastes et leurs justifications

Les contrastes d'intérêt dans notre étude sont: (1) la différence d'activation cérébrale entre les images positives et négatives, indépendamment du type d'instruction, (2) la différence d'activation cérébrale entre les images positives et négatives, en fonction du type d'instruction (« cliquer positif » versus « cliquer négatif ») et (3) la différence d'activation cérébrale en rapport avec l'instruction seule, quelle que soit le type d'image.

Précisons que notre travail s'intéresse à un aspect précis du traitement émotionnel et s'intègre dans un projet global où l'ensemble des explorations et des analyses ne sont pas toutes prises en compte ici mais seulement une partie d'où le choix de ces contrastes.

On a opté pour l'utilisation des images positives et négatives seulement sans les images neutres. Ceci parce que les images positives et négatives représentent les valences extrêmes de la classification IAPS et ce dans le but d'avoir un maximum d'effet sur les activations cérébrales en particulier chez les patients schizophrènes qui, vu la variabilité de

la maladie et la complexité des troubles émotionnel, auraient tendance à interpréter les images neutres comme négatives (Kohler et al., 2003).

On a aussi choisi d'inclure l'effet du type d'instruction dans les contrastes pour analyser l'effet de l'instruction (comportement cognitif) sur le traitement émotionnel des images (interaction cognition-émotion).

Ultérieurement, d'autres analyses viendront compléter cette étude en tenant compte de la valence des images neutres ainsi que des résultats comportementaux (la performance et les erreurs dans le choix des images).

7) **Protocole d'analyse**

Dans un premier temps, nous avons identifié les régions cérébrales des patients dans lesquelles la différence [images positives – images négatives] était plus grande chez les patients « après médication » que chez les patients « avant médication » pour l'ensemble du cerveau; Parmi ces régions nous avons sélectionné des régions d'intérêt (ROI) conformément à notre hypothèse à priori, dans le cortex préfrontal (CPF) et nous avons fait des analyses supplémentaires dans ces ROI qui consistent à analyser l'effet du type d'instruction sur le traitement de l'image; Par la suite nous avons évalué les niveaux d'activation « avant médication » et « après médication » et nous les avons comparé avec les niveaux d'activations chez les contrôles sains pour ces mêmes régions.

Dans un deuxième temps, nous avons identifié, chez les contrôles sains, les régions impliquées dans le traitement de la valence émotionnelle des images et dans celui de l'instruction.

Enfin, dans un troisième temps, nous avons analysé le degré de similarité dans le patron d'activation cérébrale pour le traitement du type d'instruction entre les contrôles sains et les patients « avant médication » et « après la médication » séparément.

VIII- Résultats

1) Données cliniques

Après une moyenne de 14.3 semaines de médication à la ziprasidone on n'a pas noté de modification significative des cotes au PANSS, ni au CDS (Dépression), tout comme on n'a pas noté de variation du poids, de la glycémie ni du cortisol mais une amélioration significative de l'insuline et de la prolactine (voir tableau IV)

Tableau IV

Données cliniques. Avant et après 14.3 semaines de médication.

	Moyenne (déviatiion standard)		<i>p</i> value
	Avant	Après	
PANSS positif	17.3 (3.32)	17.76 (5.34)	0.669
PANSS négatif	18.6 (3.47)	18 (2.91)	0.416
PANSS général	42 (3.18)	43.7 (5.77)	0.283
PANSS Total	77.15 (5.36)	79.46 (9.29)	0.405
Dépression	4.07 (3.08)	3.84 (3.68)	0.867
Poids (kg)	95.02 (19.75)	92.7 (21.88)	0.399
Glucose (mmol/l)	6.55 (3.22)	5.9 (2.48)	0.237
Insuline (pmol/l)	103.57 (56.96)	77.60 (45.57)	0.058
Prolactine (micg/l)	18.20 (13.14)	10.25 (8.15)	0.072
Cortisol (nmol/l)	343.53 (118.93)	356.53 (103.98)	0.763

2) Données d'imagerie :

2.1) Régions cérébrales activées chez nos patients

Le contraste d'interaction [images positives > images négatives] et [après médication > avant médication] a révélé 5 régions où la différence était significative (Tableau V);

De ces régions, 3 sont situées au niveau du CPF : le cortex cingulaire antérieur (BA24), le cortex orbitofrontal (BA11) et le cortex préfrontal dorsolatéral (BA46), soit nos régions d'intérêt à priori.

Tableau V

Régions du cerveau activées pour le type d'image chez les patients.

Contraste : [Image positive > Image négative] et [Après médication > Avant médication].

Régions Cérébrales	Coordonnées Talairach			Volume (mm ³)	t
	x	y	z		
Gyrus temporal supérieur droit (BA22)	61	-48	12	164	4.45
Gyrus temporal supérieur droit l (BA38)	44	16	-23	324	5.00
Gyrus cingulaire antérieur (BA24)	0	11	30	391	4.98
Gyrus orbitofrontal (BA11)	-3	61	-10	208	4.59
Gyrus frontal inférieur (BA46)	-29	25	-16	562	4.77

2.1.1) chez les patients : effet de la médication sur le traitement de l'information émotionnelle

On a comparé les activations correspondantes aux images positives à celles correspondantes aux images négatives, indépendamment du type d'instruction, au niveau des 3 ROI, chez les patients « avant médication » et on a objectivé une prépondérance d'activation pour les images négatives au niveau des trois régions (CCA : $F_{(1,12)}= 5.92$; $p= 0.032$; CPFDL : $F_{(1,12)}= 11.41$; $p= 0.005$ et COF : $F_{(1,12)}= 4.96$; $p= 0.046$); Après 14.3 semaines de traitement en moyenne, on a trouvé une plus grande amplitude pour les images positives au niveau du COF ($F_{(1,12)}= 3.66$; $p= 0.080$) et du CPFDL ($F_{(1,12)}= 5.93$; $p= 0.031$) et une tendance pour les images positives au niveau du CCA ($F_{(1,12)}= 3.12$; $p= 0.103$) (Figure 2 colonne A).

Cet inversement d'activation dans la sensibilité pour la valence des images entre les mesures « avant médication » et « après médication » est statistiquement significatif pour le CCA ($F_{(1,24)}= 9.04$; $p= 0.006$), le COF ($F_{(1,24)}= 11.95$; $p= 0.002$) et le CPFDL ($F_{(1,24)}= 10.85$; $p= 0.003$).

Quand on a comparé l'activation en réponse à des images positives et négatives par rapport à l'effet d'instructions « cliquer positif versus cliquer négatif » on a constaté chez les patients « avant médication » et quelque soit le type d'instruction, le même type d'activation à savoir une prédominance des images négatives dans les trois régions.

Après 14.3 semaines de médication on a trouvé une prédominance d'activation pour les images positives et cette inversion de valence des images (qui va dans le sens des résultats trouvés plus haut) était surtout significative quand l'instruction était de « cliquer négatif » au niveau du CCA ($F_{(1,24)}= 4.24$; $p= 0.05$) et du CPFDL ($F_{(1,24)}= 4.77$; $p= 0.039$) et plutôt

pour l'instruction « cliquer positif » dans le COF ($F_{(1,24)} = 8.19$; $p = 0.009$). (Figure 2 colonne B).

En analysant les changements du signal BOLD en rapport avec l'instruction seule (« cliquer positif » versus « cliquer négatif » quelle que soit le type d'image) on a objectivé dans les régions habituellement impliquées dans le contrôle cognitif (CCA et CPDL) une prépondérance pour l'instruction « cliquer négatif » et cette différence (par rapport au niveau de base) est significative chez les patients « après médication » ($F_{(1,12)} = 6.89$; $p = 0.022$ et $F_{(1,12)} = 4.58$; $p = 0.053$) alors qu'elle n'était pas significative chez les patients « avant médication » (respectivement $F_{(1,12)} = 0.49$; $p = 0.497$ et $F_{(1,12)} = 1.30$; $p = 0.275$) (Figures 3).

En résumé, on a observé une inversion globale dans la réponse cérébrale à la valence émotionnelle des images (de négative à positive) chez les patients « après médication » et cette inversion est fortement associée à l'instruction « cliquer sur les images négatives ».

2.1.2) Chez les contrôles sains :

Dans un premier temps nous avons examiné l'activité cérébrale dans les 3 ROI (les mêmes que celles des patients) et dans un deuxième temps nous avons comparé les deux groupes (sains et patients).

Quand on a comparé les activations liées aux images positives à celles liées aux images négatives, indépendamment du type d'instruction, on a objectivé une légère prédominance des activations liées aux images positives dans le CCA ($F_{(1,14)} = 1.75$; $p = 0.05$), une tendance pour les activations liées aux images négatives dans le COF ($F_{(1,14)} = 3.63$; $p = 0.07$) et l'absence de différence dans le CPFDL ($F_{(1,14)} = 0.05$; $p = 0.81$)

(Figure 2 colonne A).

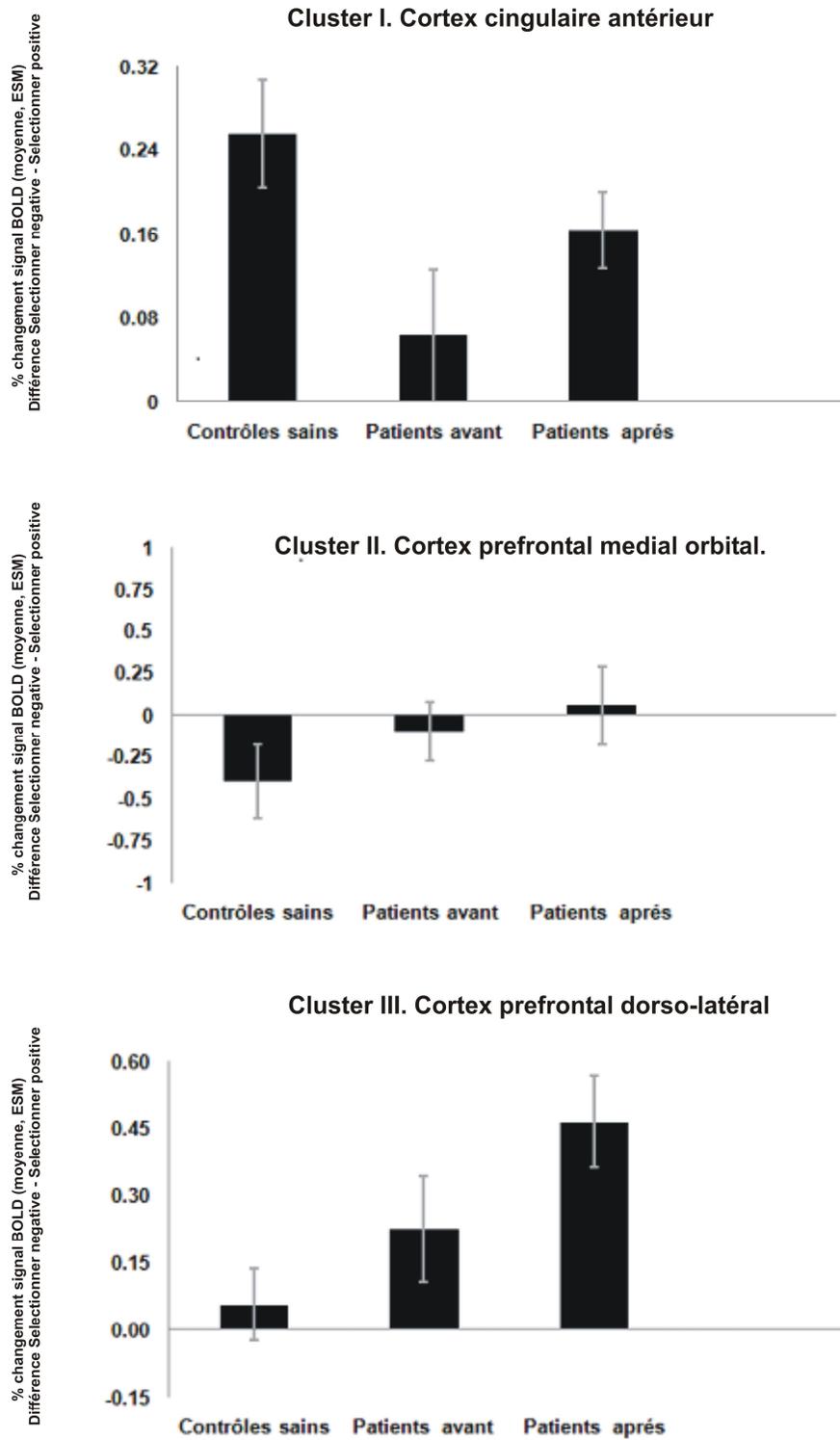
Quand on a analysé les changements du signal BOLD en rapport avec l'instruction seule « cliquer positif » versus « cliquer négatif » quelle que soit le type d'image on a trouvé une plus grande amplitude pour l'instruction « cliquer négatif » dans la région du CCA ($F_{(1,14)} = 11.92$; $p = 0.004$) (Figure 3).

En comparant les contrôles sains aux patients avant et après médication, on a observé :

- pour le traitement des images positives et négatives, une différence significative par rapport aux « patients avant » au niveau du CCA ($F_{(1,26)} = 5.60$; $p = 0.026$) et du CPFDL ($F_{(1,26)} = 14.88$; $p = 0.001$) et l'absence de différence par rapport aux « patients après » dans le CCA ($F_{(1,26)} = 0.29$; $p = 0.591$), le COF ($F_{(1,26)} = 2.47$; $p = 0.128$) et dans le CPFDL ($F_{(1,26)} = 0.02$; $p = 0.865$).

- pour l'effet de l'instruction seule, on n'a pas trouvé de différence significative par rapport aux « patients après » au niveau du CCA ($F_{(1,26)} = 0.87$; $p = 0.359$), du COF ($F_{(1,26)} = 0.66$; $p = 0.422$) et dans le CPFDL ($F_{(1,26)} = 3.02$; $p = 0.099$).

En résumé, il n'y avait pas de différence significative entre les contrôles sains et les patients « après médication » dans le traitement des images et dans l'effet de l'instruction au niveau du CCA et du CPFDL.

Figure 4 : Changement du signal BOLD en rapport avec le type d'instruction.

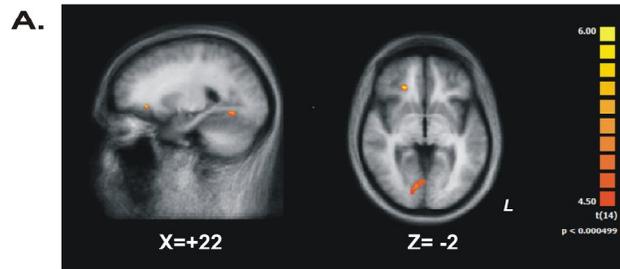
2.2) Régions impliquées dans le traitement de la valence émotionnelle des images et dans celles de l'instruction chez les contrôles sains.

L'analyse générale du niveau d'activation et du nombre de régions sensibles à la valence émotionnelle des images et au type d'instruction pour les contrastes [images positives > images négatives] et [cliquer sur les images négatives > cliquer sur les images positives] chez les sujets sains a montré un plus grand nombre de régions impliquées pour le type d'instruction (17 régions); Parmi ces régions, on a identifié 6 au niveau du CPF : gyrus préfrontal dorsolatéral droit, gyrus préfrontal inférieur droit et gauche, cortex cingulaire antérieur dorsal, gyrus frontal supérieur droit et gauche. Le volume d'activation globale avoisinait les 5300 mm³.

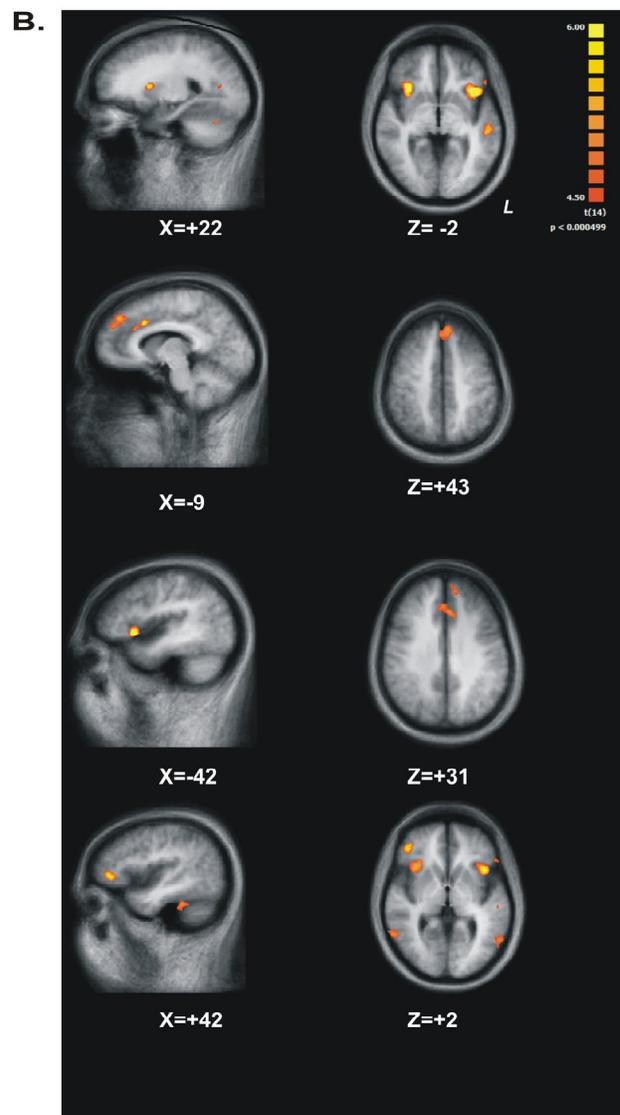
Pour les régions sensibles à la valence de l'image on a identifié 5 régions, dont une au niveau du CPF (gyrus préfrontal inférieur droit) (Figure 4, tableaux VI et VII).

On pouvait donc supposer que le CPF était plus impliqué dans le traitement du type d'instruction que pour la valence de l'image pour notre type de contraste.

Figure 5 : Images des régions des cerveaux montrant une activité significative à la valence des images et aux types d'instruction chez les contrôles sains.



Régions de cerveau sensibles à la valence émotionnelle des images (Négative > Positive)



Régions de cerveau sensibles aux types d'instructions (Selectionner négative > Selectionner positive)

Tableau VI : Régions du cerveau activées pour le type d'instruction chez les sujets sains.
 Contraste : Sélectionner négative > Sélectionner positive.

Régions Cérébrales	Coordonnées Talairach			Volume (mm ³)	t
	x	y	z		
Gyrus temporal moyen droit (BA21)	63	-52	7	3147	7.53
Cervelet droit	36	-37	-32	2253	3.97
Gyrus préfrontal dorsolatéral droit (BA46)	42	41	4	740	6.35
Gyrus préfrontal inférieur droit (BA47)	33	20	-2	1503	7.24
Putamen droit	21	11	10	466	6.79
Cervelet droit	18	-58	-29	380	6.13
Cortex cingulaire postérieur (BA30)	21	-67	10	149	5.49
Cortex cingulaire antérieur dorsal (BA32)	-9	-17	34	1087	6.22
Gyrus frontal supérieur (BA8)	-9	44	40	1304	5.70
Lobe occipital gauche (BA18)	0	-94	25	261	5.30
Noyau caudé	-18	8	16	215	5.36
Gyrus frontal supérieur (BA8)	-21	50	40	215	5.36
Cervelet gauche	-30	-61	-32	319	5.31
Cortex insulaire (BA13)	-39	14	-2	2070	9.40
Gyrus occipital moyen (BA19)	-54	-70	7	1561	6.83
Gyrus préfrontal inférieur gauche (BA47)	-51	26	-1	133	4.98
Gyrus temporal supérieur gauche (21)	-54	-24	-2	596	5.86

Tableau VII : Régions du cerveau activées pour le type d'image chez les sujets sains.
 Contraste : Négative > Positive

Régions Cérébrales	Coordonnées Talairach			Volume (mm ³)	t
	x	y	z		
Gyrus préfrontal inférieur droit (BA47)	21	32	-2	95	6.77
Gyrus fusiforme occipital (BA19)	21	-61	-8	197	5.55
Gyrus lingual occipital (BA18)	9	-76	-5	677	5.53
Cuneus occipital (BA18)	-15	-97	10	2624	6.35
Gyrus parahippocampique (BA37)	-27	-43	-11	96	4.97

2.3) Similarité entre contrôles sains et patients avant et après médication :

Étant donné qu'il y a plus de régions activées pour le type d'instruction que pour la valence de l'image on a comparé les contrôles sains aux patients seulement pour le type d'instruction pour voir le degré de similarité entre les deux groupes.

En confrontant les activations significatives retrouvées chez les contrôles sains avec celle des patients, on a objectivé davantage de régions communes (en nombre et en volume) entre les sujets sains et les patients « après médication » qu'entre sujets sains et les patients « avant médication ».

Dans le CPF on a trouvé 6 régions communes aux contrôles sains et aux patients « avant médication » pour un volume d'activation de 5712 mm³ et 14 régions communes aux contrôles sains et aux patients « après médication » pour un volume d'activation de 13778 mm³ principalement au niveau du gyrus préfrontal inférieur, du gyrus préfrontal dorsolatéral, du gyrus frontal supérieur et du cortex cingulaire antérieur (Figure 5, tableaux VIII et IX).

On peut donc avancer qu'après traitement par la ziprasidone, les patients mobilisent davantage de ressources pour le traitement émotionnel du type d'instruction, qu'avant le traitement. Ce patron d'activation se rapproche d'ailleurs de celui observé chez les sujets témoins.

Figure 6 : Images des régions cérébrales communes aux sujets sains et aux patients avant et après médication montrant une activation significative au cours de la condition [sélectionner négative>sélectionner positive] (type d'instruction)

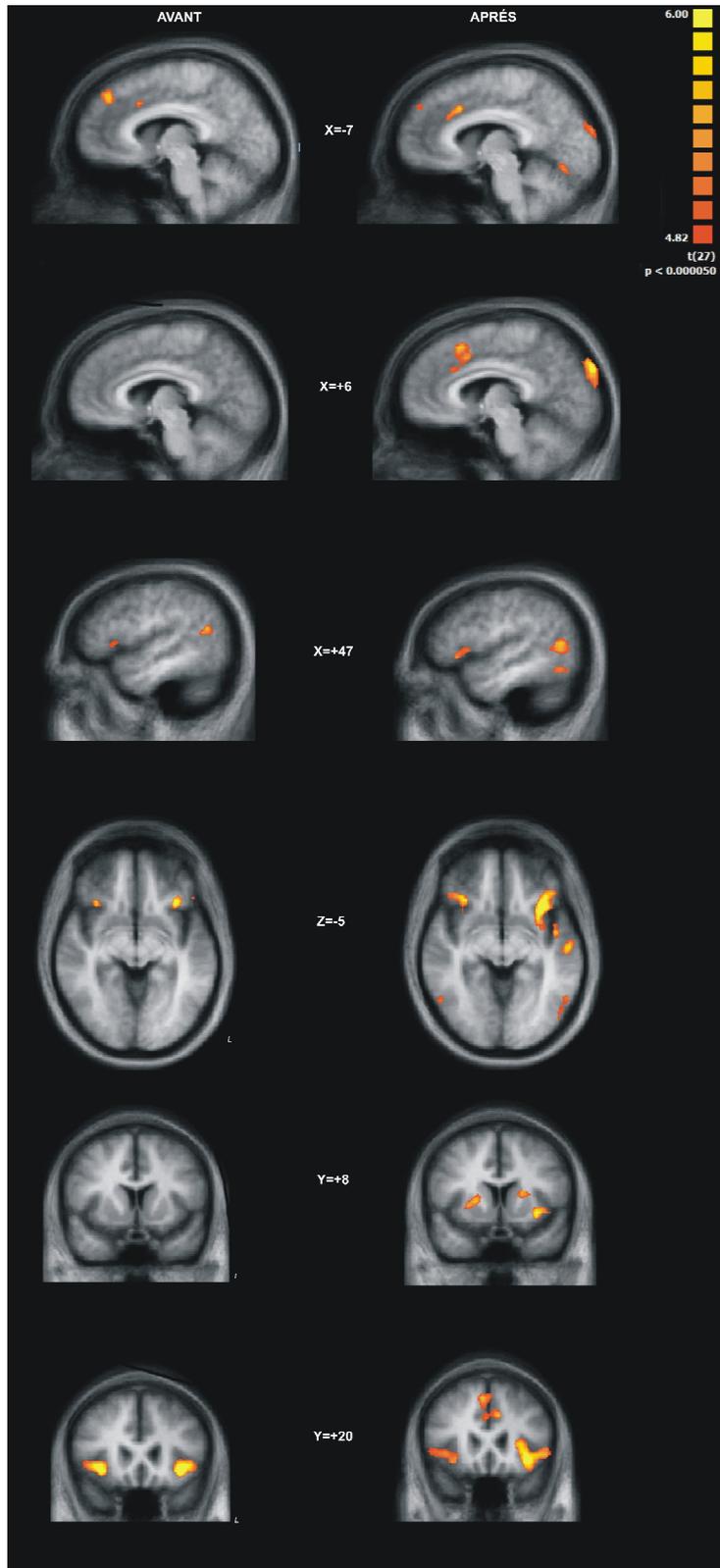


Tableau VIII : Les régions cérébrales sensibles aux types d'instruction (sélectionner négative > sélectionner positive) communes aux sujets sains et aux patients « avant médication ».

Régions Cérébrales	Coordonnées Talairach			Volume (mm ³)	t
	x	y	z		
Gyrus temporal supérieur (BA13)	51	-46	16	123	5.27
Gyrus temporal supérieur (BA22)	48	-58	16	298	6.02
Gyrus préfrontal inférieur droit (BA47)	33	20	-2	2400	6.91
Cortex cingulaire antérieur (BA32)	-6	17	37	163	5.51
Gyrus frontal supérieur (BA8)	-9	41	40	96	4.97
Gyrus préfrontal inférieur (BA47)	-33	23	-2	3053	8.46

Tableau IX: Les régions cérébrales sensibles aux types d'instruction (sélectionner négative > sélectionner positive) communes aux sujets sains et aux patients « après médication ».

Régions Cérébrales	Coordonnées Talairach			Volume (mm ³)	t
	x	y	z		
Gyrus temporal moyen droit (BA39)	51	-61	10	2974	6.34
Gyrus préfrontal inférieur droit (BA47)	30	23	-5	3170	6.17
Cortex cingulaire postérieur (BA30)	15	-61	7	403	5.93
Cuneus occipital droit (BA19)	6	-94	31	4173	6.83
Cortex cingulaire antérieur gauche (BA32)	6	17	37	2869	5.96
Gyrus frontal supérieur (BA6)	0	-1	70	392	5.51
Cervelet gauche	-6	-70	-14	348	5.40
Cortex préfrontal dorsolatéral (BA9)	-6	50	37	179	5.17
Gyrus lingual occipital (BA19)	-15	-46	-2	346	5.40
Gyrus préfrontal inférieur gauche (BA47)	-36	14	-2	7168	7.76
Gyrus parahippocampique (BA36)	-39	-31	-17	781	7.63
Cervelet gauche	-42	-61	-20	616	5.60
Gyrus occipital moyen gauche (BA37)	-51	-70	4	5073	7.92
Gyrus temporal supérieur gauche (BA21)	-51	-7	-11	1456	6.44

3) Corrélations entre les variations du signal BOLD et le profil symptomatique

Il n'y avait aucune corrélation entre les cotes au PANSS et de la dépression avec celui du changement du signal BOLD au niveau des régions cérébrales des patients (analyse de corrélation de Pearson, $p > 0.05$).

IX-Discussion

La présente étude a abouti à 4 résultats principaux. Tout d'abord on a pu constater que les patients sous ziprasidone avaient sensiblement accru leur réponse aux stimuli positifs par rapport aux stimuli négatifs (une totale inversion) dans le CCA, le COF et le CPFDL et qu'ils n'y avait pas de différence significative entre eux et les contrôles sains dans le traitement de la valence des images; Ce changement peut être interprété comme une baisse de la sensibilité aux stimuli négatifs et une augmentation de la sensibilité aux stimuli positifs chez nos patients dans ces trois régions ; Le CPFDL a été souvent associé à la valence émotionnelle (Dolcos et al., 2004) et le CCA à l'encodage et la reconnaissance émotionnelle (Phan et al., 2002) ainsi qu'à la saillance émotionnelle (Mayberg et al., 1999). On peut dire que ces résultats vont dans le sens de l'idée soutenu par Cacioppo et al. (1997) et Cacioppo et Berntson (1994) et confirmé par Viinikainen et al (2010) qu'il existait deux principaux mécanismes émotionnels séparés dans le cerveau: un pour le traitement émotionnel des stimuli négatifs et un pour le traitement émotionnel des stimuli positifs.

Deuxièmement, dans les régions habituellement impliquées dans le contrôle cognitif (CCA et CPFDL), cette tendance à l'inversion de la valence des images s'est accentuée puis qu'il y avait un plus grand signal BOLD chaque fois que les sujets avaient pour instruction de « sélectionner les images négatives » Cette relation est conforme à plusieurs études d'observation où le CCA a été associé à l'attention générale comme la surveillance cognitive (Bush et al., 2000, Duncan et Owen., 2000) et le CPFDL au processus cognitif tel que le jugement émotionnel qui peut potentiellement être associé à la transformation de la valence émotionnelle (Lange et al., 2003 ; Grimm et al., 2006). Récemment Usus et al (2011) ont suggéré que la schizophrénie était caractérisée par une défaillance du circuit préfrontal soutenant le lien entre l'émotion et le comportement orienté vers un but et que

l'échec de ce mécanisme peut contribuer au déficit dans le processus liés à l'interaction émotion-cognition. Or chez nos patients « après ziprasidone » on a constaté que le type d'instruction influence grandement l'augmentation du signal BOLD dans l'inversement de la valence émotionnelle des images.

Troisièmement, parmi les témoins en bonne santé, on avait constaté dans le CPF une activité préférentielle pour le type d'instruction (« sélectionner les images négatives »), qui nécessite davantage de ressources cognitives, que pour la valence de l'image ; Ce qui peut être considéré comme une information intéressante en matière de régulation émotionnelle puisque nous n'avons pas retrouvé une telle implication du CPF dans d'autres études.

Et quatrièmement, nous avons trouvé beaucoup de similitudes dans le fonctionnement préfrontal (à la fois dans le volume et dans l'amplitude d'activation) entre les contrôles sains et les patients « après médication » surtout pour le type d'instruction ce qui nous rassure quand à notre souhait de ramener les patients « après ziprasidone » à un niveau plus ou moins semblable à celui des sujets sains dans le processus de traitement et de perception émotionnels.

Les données de la présente étude suggèrent également que les changements dans l'activité cérébrale peuvent être relativement indépendants de l'évolution des symptômes cliniques puisque il n'y avait pas de corrélation des scores des symptômes psychotiques et de la dépression avec le changement du signal BOLD chez les patients ce qui peut indiquer soit que la tâche utilisée dans cette étude et l'activité cérébrale s'y associant ne sont pas fortement corrélées aux symptômes mesurés par l'échelle du PANSS et de Calgary, soit que les changements neuronaux observés en IRMf peuvent précéder les changements cliniques.

La question qui se pose est de savoir quels étaient les mécanismes qui ont permis d'améliorer chez les patients « après médication » l'activité anormale qui était la leur avant la médication.

Des études chez les rongeurs ont démontré que la libération de dopamine dans le CPF est impliquée dans la disparition de la peur (Pezze et Feldon, 2004) et que l'augmentation de la dopamine peut améliorer la transmission neuronale en modulant la libération glutamatergique (Seamans et Yang, 2004). L'activité de la dopamine dans le CPF est réduite chez les patients atteints de schizophrénie (Davis et al., 1991, Akil et al., 1999) et les antipsychotiques de deuxième génération devraient permettre une plus grande libération de dopamine dans le CPF (Gessa et al., 2000) et d'améliorer la neurotransmission lors de la cognition (Blasi et Bertolino, 2006).

Ainsi nous pensons que cet effet différentiel (« avant – après ») est lié à une plus grande disponibilité de la dopamine dans le cortex préfrontal dû à la prépondérance du rôle d'antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} sur celui du blocage des récepteurs D2 de la ziprasidone. Bien que le mécanisme d'action de la ziprasidone soit encore largement inconnu pour expliquer comment l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} pourrait améliorer la production de dopamine en préfrontale, Van Oekelen et al., (2003) ont suggéré que le cortex piriforme avait une population d'interneurones GABA-ergiques qui sont excitées par l'activation des récepteurs 5-HT_{2A}; En conséquence, les antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A} vont empêcher la stimulation par la sérotonine d'interneurones GABA-ergiques corticaux.

La réduction de la sécrétion de GABA corticale atténue l'effet inhibiteur des interneurones GABA-ergiques sur les neurones glutamatergiques (Carlsson et al., 1997). L'activité accrue de neurones glutamatergiques corticaux améliore la libération de glutamate cortical afférent vers l'aire tegmentale ventrale (VTA) aboutissant à une augmentation de l'activité

des neurones dopaminergiques (Carlsson et al., 1997). L'activation accrue des neurones dopaminergiques du cortex frontal augmente la libération de dopamine corticale ce qui conduit à la stimulation des récepteurs D1 dopaminergiques (Bergson et coll., 1995). Nous pensons que le ratio plus élevé dans l'antagonisme des récepteurs à la sérotonine (5-HT_{2A}) par rapport aux récepteurs à la dopamine (D2) en plus de l'activité antagoniste 5-HT_{1D} de la ziprasidone, joue un rôle dans les changements du traitement émotionnel impliquant le lobe frontal des patients (au niveau du CCA, COF et CPFDL). En d'autres termes, la ziprasidone aurait atténué la neurotransmission dans les voies mésolimbiques et mesocorticales et facilité la neurotransmission de dopamine (et de sérotonine) dans les régions limbiques antérieures et corticales préfrontales, qui sont impliquées dans l'inhibition volontaire cognitive et émotionnelle ainsi que dans la planification et la modulation du comportement (Sowell et al., 1999).

Limites de notre étude : On ne peut écarter formellement l'hypothèse que les changements retrouvés chez nos patients soient l'effet du temps ou de la répétition puisque nous n'avons pu scanner les contrôles sains une deuxième fois;

Autre limite, les différences liées au sexe dans le traitement de l'émotion puisque nos échantillons étudiés ici se caractérisent par la distribution inégale des sexes (nous avons plus de femmes chez les contrôles sains que chez nos patients). Il est donc difficile d'occulter les différences entre les sexes qui ont été déjà observées dans des paradigmes émotionnels (Sabatinelli et al., 2004, Mendrek, 2007).

Une autre limite de notre étude est que nous avons utilisé un seul traitement antipsychotique, par conséquent il est possible que des effets analogues pourraient être trouvés avec d'autres antipsychotiques de seconde génération.

X- Conclusion

Les présents résultats suggèrent que les changements dans la valence émotionnelle et l'augmentation de l'activité neuronale au niveau du CPF pendant la visualisation de stimuli émotionnels chez les patients souffrant de schizophrénie peuvent être associés aux 14.3 semaines de médication à la ziprasidone et nos données renforcent l'idée que la médication à la ziprasidone améliore sensiblement le processus lié au traitement de l'information émotionnelle dans le cortex préfrontal particulièrement le fonctionnement cognitif.

Bibliographie :

- Abi-Dargham A (2007): Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *International Review of Neurobiology* 78:133–164.
- Addington J, Addington D (1998): Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 32:171–181.
- Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB (2004): Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 61:28-33.
- Aghjanian GK, Marek GJ (2000): Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate. *Brain Research Reviews* 31: 302-12.
- Akil M, Pierri JN, Whitehead RE, Edgar CL, Mohila C, Sampson AR, Lewis DA (1999): Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *American Journal of Psychiatry* 156:1580–1589.
- Aleman A, Kahn RS (2005): Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology* 77:283-98.
- Andreasen NC (1983): The scale for the assessment of negative symptoms (SANS), The university of Iowa, Iowa city, IA.
- Andreasen NC (1985): Positive vs. negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophrenia Bulletin* 11:380-389.
- Andreasen NC (1995): Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *The Lancet* 346:477-81.
- Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS (1998): 'Cognitive dysmetria' as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin* 24: 203–218.
- Andreasen NC (1999): A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry* 56:781–787.
- Andreasen NC (2002): Cognition and emotion in schizophrenia: neuroimaging approach. *Encephale* 2:S14-5.
- Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR (2005): Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry* 162:441–449.
- Anselmo K (2006) : Troubles de la perception des expressions faciales et vulnérabilité à la schizophrénie – à propos d'une étude sur un échantillon de sujets à haut risque familial [Thèse]. Lyon: Université Lyon-1.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002): « Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. » *British Medical Journal* 325:1212-1213.
- Ashe PC, Berry MD, Boulton AA (2001): Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 25:691-707.

- Ashe PC, Chlan-Fourney J, Juorio AV, Li XM (2002): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in rats with neonatal ibotenic acid lesions of the ventral hippocampus. *Brain Research* 956:126-135.
- Bagby RM, Taylor GJ (1997): Affect dysregulations and alexithymia. In: Taylor, GJ, Bagby RM, Parker JDA. (Eds), Disorders of affect regulation: alexithymia in medical and psychiatric illness. *Cambridge University Press*, Cambridge, pp.26-45.
- Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM (2006): Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 188:237-242.
- Barr CE, Mednick SA, Munk-Jorgensen P (1990): Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Archives of General Psychiatry* 47:869-74.
- Baudouin JY, Franck N (2006) : Reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et troubles schizophréniques. In: C. Besche-Richard and C. Bungener, Editors, *Psychopathologies, émotions et neurosciences* 87-126.
- Bediou B, Franck N, Saoud M, Baudouin JY, Tiberghien G, Daléry J, d'Amato T. (2005): Effects of emotion and identity on facial affect processing in schizophrenia. *Psychiatry Research* 133:149-157.
- Berenbaum H, Oltmanns TF (1992): Emotional experience and expression in schizophrenia and depression. *Journal of Abnormal Psychology* 1:37-44.
- Bergson C, Mrzljak L, Smiley JF, Pappy M, Levenson R, Goldman-Rakic PS (1995): Regional, cellular, and subcellular variations in the distribution of D1 and D5 dopamine receptors in primate brain. *Journal of Neuroscience* 15:7821-36.
- Berman K, Meyer-Lindenberg A (2004): Functional brain imaging studies in schizophrenia, In: Charney DS, Nestler EJ (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*, 2nd Edition. *Oxford University Press*, pp. 311-323.
- Blasi G, Bertolino A (2006): Imaging genomics and response to treatment with antipsychotics in schizophrenia. *Neuro Rx* 3:117-130.
- Blasi G, Papolizio T, Taurisano P, Caforio G, Romano R, Di Giorgio A, Sambataro F, Rubino V, Latorre V, Lo Bianco L, Fazio L, Nardini M, Weinberger DR, Bertolino A (2009): Changes in prefrontal and amygdala activity during olanzapine treatment in schizophrenia. *Psychiatry Research* 173:31-8.
- Bleuler E (1911): *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. (rééd. *Dementia praecox ou Groupe des schizophrénies*, Editeur : Coédition GREC/EPEL, 2001, Collection : École lacanienne de psychanalyse.
- Bleuler M (1972): *The Schizophrenic Disorders*. *Yale University Press*, New Haven
- Bonelli RM, Cummings JL (2007): Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 9:141-51.

- Borod JC, Cicero BA, Obler LK, Welkowitz J, Erhan HM, Santschi C (1998): Right hemisphere emotional perception: Evidence across multiple channels. *Neuropsychology* 12:446-458.
- Boydell J, van Os J, McKenzie K, Murray RM (2004): The association of inequality with the incidence of schizophrenia--an ecological study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 39:597-9.
- Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D (1991): National Institute of Mental Health Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Archives of General Psychiatry* 48:239-246.
- Brekke JS, Nakagami E, Kee KS, Green MF (2005): Cross-ethnic differences in perception of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 77:289-298.
- Bush S, Luu P, Posner MI (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 4: 215-222
- Butzlaff RL, Hooley JM (1998): Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 55:547-552.
- Cacioppo JT, Berntson GG (1994): Relationship between attitudes and evaluative space: A critical review, with emphasis on the separability of positive and negative substrates. *Psychological Bulletin* 115:401-423.
- Cacioppo JT, Gardner WL, Berntson GG (1997): Beyond bipolar conceptualizations and measures: The case of attitudes and evaluative space. *Personality and Social Psychology Review* 1:3-25.
- Camchong J, Macdonald AW 3rd, Bell C, Mueller BA, Lim KO (2011): Altered Functional and Anatomical Connectivity in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 37:640-650
- Cantor-Graae E, Selten JP (2005): Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry* 162:12-24.
- Carlsson, A (1977): Does dopamine play a role in schizophrenia? *Psychological Medicine* 7:583-597.
- Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML (1997): Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives therapeutic implications. *Life Sciences* 61:75-94.
- Carlsson A, Carlsson ML (2006): A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8:137-142.
- Chan SW, Leung JK (2002): Cognitive behavioural therapy for clients with schizophrenia: implications for mental health nursing practice. *Journal of Clinical Nursing* 11:214-24.
- Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Roh KS, Youn T (2005): Decreased caudal anterior cingulate gyrus volume and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research* 139: 239-247
- Ciampi L (1980): The natural history of schizophrenia in the long term. *British Journal of Psychiatry* 136:413-420.

- Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V (2000): Regional frontal abnormalities in schizophrenia: A quantitative gray matter volume and cortical surface size study. *Biological Psychiatry* 48: 110–119
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry* 148:1474–1486.
- de Haan L, Bakker JM (2004): Overview of neuropathological theories of schizophrenia: from degeneration to progressive developmental disorder. *Psychopathology* 37:1-7.
- de Leon J, Diaz FJ (2005) : A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research* 76:135–157.
- Degenhardt L, Hall W (2006): Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Canadian Journal of Psychiatry* 51:566–574.
- Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R (2004): Dissociable effects of intensity and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *NeuroImage* 23:64–74.
- Duncan J, Owen AM (2000): Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*. 23:475–483.
- Edwards J, Pattison PE, Jackson HJ, Wales RJ (2001): Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 48:235-53.
- Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE (2002): Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clinical Psychology Review* 22:789-832.
- Ekman P, Friesen WV (1975): *Unmasking the face: a guide to recognizing emotions from facial clues*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs.
- Erb A, Franck N (2009): Cerebral cytoarchitecture in schizophrenia. *Psychiatrie Sciences Humaines-Neurosciences* 7:23-30.
- Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A, Mensour B, Boulay LJ, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgouin P, Beauregard M (2005): Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: an fMRI study. *Psychiatry Research* 140:1-15.
- Fatemi SH, Folsom TD (2009): The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin* 35:528-548.
- Flyckt L, Mattsson M, Edman G, Carlsson R, Cullberg J (2006): Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis: construction of a prognostic rating scale. *Journal of Clinical Psychiatry* 67:916–924.
- Freedman R (2003): Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 349:1738-49.
- Freeman D, Garety PA, Kuipers E (2001): Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychological Medicine* 31:1293-306.
- Friston KJ (1998): The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research* 30:115–125.

- Friston K (2005): Disconnection and cognitive dysmetria in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 162: 429–432.
- Gaebel W, Wölwer W (2004): Facial expressivity in the course of schizophrenia and depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 254:335–342.
- Gessa GL, Devoto P, Diana M, Flore G, Melis M, Pistis M (2000): Dissociation of haloperidol, clozapine, and olanzapine effects on electrical activity of mesocortical dopamine neurons and dopamine release in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 22:642–649.
- Goff DC, Coyle JT (2001): The emerging role of glutamate in the pathology and treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 158:1367-77.
- Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ (2008): The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biological Psychiatry* 63:577–586.
- Goldman-Rakic PS, Muly EC III, Williams GV (2000): D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Research Review* 31:295-301
- Goldner EM (2002): Psychiatric epidemiology: vibrant art and penetrating science. *Canadian Journal of Psychiatry* 47:817-818.
- Gray JR (2001): Emotional modulation of cognitive control: approach-withdrawal states double-dissociate spatial from verbal two-back task performance. *Journal of Experimental Psychology* 130:436–452.
- Green AI, Tohen M, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, Clark WS, HGDH Research Group (2004) : First-episode schizophrenia related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research* 66:125–135.
- Green AI (2007): Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *Neurotoxicity Research* 11:33-40.
- Green MF (1998): Schizophrenia From a Neurocognitive Perspective; Probing the Impenetrable Darkness. Allyn and Bacon, Boston.
- Greenberg WM, Citrome L (2007): Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trial. *CNS Drug Review* 13:137-77.
- Greene T (2007): The Kraepelinian dichotomy: the twin pillars crumbling? *History of Psychology* 18:361–379.
- Grimm S, Schmidt CF, Bermpohl F, Heinzl A, Dahlem Y, Wyss M, Hell D, Boesiger P, Boeker H, Northoff G (2006): Segregated neural representation of distinct emotion dimensions in the prefrontal cortex-an fMRI study. *Neuroimage* 30:325-40.
- Gross JJ (1998): Antecedent-and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *Journal of Personality and Social Psychology* 74:224-37.
- Gross JJ (1999): Emotion regulation: Past, present, future. *Cognition and Emotion* 13:551-573.

- Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M (2007): Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *International Review of Neurobiology* 78:1–39.
- Gur RE, McGrath C, Chan RM, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Kohler C, Alsop D, Maldjian J, Ragland JD, Gur RC (2002): An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 159:1992-9.
- Gur RE, Kohler CG, Ragland JD, Siegel SJ, Lesko K, Bilker WB, Gur RC (2006): Flat affect in schizophrenia: relation to emotion processing and neurocognitive measures. *Schizophrenia Bulletin* 32:279–287.
- Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Stone WS (2007): The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 33:49-68.
- Habel U, Kircher T, Schneider F (2005): [Functional imaging of emotional disorders and experiences in schizophrenia patients]. *Radiology* 45: 161–168.
- Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A (1987): The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 144:727–735.
- Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC (2000): Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 17:43-8.
- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR (2003): Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry* 53:494-501.
- Haro JM, Novick D, Suarez D, Ochoa S, Roca M (2008): Predictors of the course of illness in outpatients with schizophrenia: a prospective three year study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 32:1287–1292.
- Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganev K, Giel R, an der Heiden W, Holmberg SK, Janca A, Lee PW, León CA, Malhotra S, Marsella AJ, Nakane Y, Sartorius N, Shen Y, Skoda C, Thara R, Tsirkin SJ, Varma VK, Walsh D, Wiersma D (2001): Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *British Journal of Psychiatry* 178:506–51.
- Harrison PJ, Law AJ, Eastwood SL (2003): Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1003:94–101.
- Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ (2005): Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *British Journal of Psychiatry* 187:9–20.
- Hempel A, Hempel E, Schönknecht P, Stippich C, Schröder J (2003): Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Research* 122:115-24.
- Hennen J, Baldessarini RJ (2005): Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 73:139–145.

- Holt DJ, Weiss AP, Rauch SL, Wright CI, Zalesak M, Goff DC, Ditman T, Welsh RC, Heckers S (2005): Sustained activation of the hippocampus in response to fearful faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 57:1011–1019.
- Hooker C, Park S (2002): Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Research* 112:41-50.
- Huber G, Gross G, Schuttler JE (1980): A long-term follow-up study of schizophrenia: psychiatric course of illness and follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 52:49–57.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, van Haren NE, Koning H, Collins DL, Evans AC, Kahn RS (2001): Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 58:1118–1125.
- Jacobi W, Winkler H (1927): Encephalographische Studien an chronisch schizophrenen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 81:299–332.
- Javitt DC, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 148:1301–1308.
- Jentsch JD, Roth RH (1999): The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20:201-25.
- John OP, Gross JJ (2004): Healthy and unhealthy emotion regulation: personality processes, individual differences, and life span development. *Journal of Personality* 72:1301–1333.
- Kapur S, Remington G (1996): Serotonin–dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 153:466–476.
- Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D (2002): Substance misuse in patients with schizophrenia: Epidemiology and management. *Drugs* 62:743-755.
- Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA (2008): Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophrenia Research* 106:89-107.
- Khantzian EJ (1997): The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Reviews of Psychiatry* 4:231-244.
- Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Brensinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ, Gur RE, Gur RC (2003): Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *American Journal of Psychiatry* 160:1768-74.
- Kohler CG, Martin EA (2006): Emotional processing in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychology* 11:250-71.
- Konick LC, Friedman L (2001): Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49:28–38.
- Koponen H, Rantakallio P, Veijola J, Jones P, Jokelainen J, Isohanni M (2004): Childhood central nervous system infections and risk for schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 254:9-13.

- Kraepelin E (1889): *Traité de psychiatrie*. 6^{ème} édition.
- Kring AM, Neale JM (1996): Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *Journal of Abnormal Psychology* 105:249-57.
- Kulkarni J (2009): Oestrogen--a new treatment approach for schizophrenia? *Medical Journal of Australia* 190:S37-38.
- Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Dale AM, Fischl B (2003): Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 60:878-88.
- Lalonde P, Aubut J, Grunberg F (2001) : *Psychiatrie clinique*. Editeur : Gaëtan Morin
- Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Kaszniak AW (1997): Is alexithymia the emotional equivalent of blindness? *Biological Psychiatry* 42:834–844.
- Lange K, Williams L.M, Young AW, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SC, Gray JA, Phillips ML (2003): Task instructions modulate neural responses to fearful facial expressions. *Biological Psychiatry* 53:226–232
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB (1996): Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:9235–9240.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck C, Gil R, D'Souza DC, Krystal J, Seibyl J, Baldwin R, Innis R (2000): Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia : an imaging study with [(123)I]beta-CIT. *Biological Psychiatry* 47:371-9.
- Laruelle M (2003): Dopamine transmission in the schizophrenic brain in schizophrenia Hirsch SR, Weinberger DR, eds. Oxford: *Blackwell Publishing* 365-87.
- Lecardeur L, Stip E, Giguere M, Blouin G, Rodrigue JP, Champagne-Lavau M (2009): Effects of cognitive remediation therapies on psychotic symptoms and cognitive complaints in patients with schizophrenia and related disorders: a randomized study. *Schizophrenia Research* 111:153-8.
- Li H, Chan RCK, McAlonan GM, Gong QY (2010): Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophrenia Bulletin* 36:1029-39.
- Liberman RP, Mueser KT, Wallace CJ, Jacobs HE, Eckman T, Massel HK (1986): Training skills in the psychiatrically disabled: learning coping and competence. *Schizophrenia Bulletin* 12:631-47
- Lieberman JA (1999): Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry* 46:729-739.

- Lieberman JA, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R (2001a): Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49:487-499.
- Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J (2001b): The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry* 50:884-897.
- Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N (2003): Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 107:331-5.
- MacDonald AW, Schulz SC (2009): What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophrenia Bulletin* 35:493-508.
- Mandal MK, Pandey R, Prasad AB (1998): Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin* 24:399-412.
- Marenco S, Weinberger DR (2000): The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and Psychopathology* 12:501-527.
- Martin F, Baudouin JY, Tiberghien G, Franck N (2005): Processing of faces and emotional expression in schizophrenia. *Psychiatry Research* 134:43-53.
- Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A (2001): Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 58:148-157.
- Mathias S, Lubman DI, Hides L (2008): Substance-induced psychosis: a diagnostic conundrum. *Journal of Clinical Psychiatry* 69:358-367.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT (1999): Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry* 156: 675-682.
- MacDonald AW, Schulz SC (2009): What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophrenia Bulletin* 35:493-508.
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D (2004): A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 28:2-13.
- Mednick SA, Huttunen MO, Machón RA (1994): Prenatal influenza infections and adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 20:263-7.
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D (1988): Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic *Archives of General Psychiatry* 45:189-92.
- Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group (2003): Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry* 60:82-91.

- Mendrek A (2007): Sexual dimorphism in schizophrenia. *Santé Mentale au Québec*. 32:351-65.
- Modestin J, Huber A, Satirli E, Malti T, Hell D (2003): Long-term course of schizophrenic illness: Bleuler's study reconsidered. *American Journal of Psychiatry* 160:2202–2208.
- Moghaddam B (2003): Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 40:881–884.
- Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. (2007): Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet* 370:319-28.
- Morel BA (1860): *Traité des maladies mentales*. 2 volumes ; Paris, 1852-1853 ; 2nd edition.
- Mueser KT, Drake RE, Wallach MA (1998): Dual diagnosis: A review of etiological theories. *Addictive Behaviors* 23:717-734.
- Mueser KT, McGurk SR (2004): Schizophrenia. *The Lancet* 363:2063-72.
- Myin-Germeys I, Delespaul PA, deVries MW (2000): Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophrenia Bulletin* 26:847-54.
- Nauta WJ (1971): The problem of the frontal lobe: A reinterpretation. *Journal of Psychiatric Research* 8:167–187.
- Nayani TH, David AS (1996): The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychological Medicine* 26:177-89.
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ (1998): Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Archives of General Psychiatry* 55:433–440.
- Olney JW, Farber NB (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 52:998–1007.
- Ongur D, Lin L, Cohen BM (2009): Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry* 50:13–19.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W (2002): « Cannabis use and mental health in young people: cohort study» *British Medical Journal* 325:1195-98.
- Pedersen CB, Mortensen PB (2001): Evidence of a dose–response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry* 58:1039–1046.
- Pedersen CB, Mortensen PB (2001): Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *British Medical Journal* 179:46-52.

- Penn DL, Combs DR, Ritchie M, Francis J, Cassisi J, Morris S, Townsend M (2000): Emotion recognition in schizophrenia; further investigation of generalized versus specific deficit models. *Journal of Abnormal of Psychology* 109:512-516.
- Penny WD, Holmes AJ (2003): Random-Effects Analysis. In: Human Brain Function, 2nd. Edition (Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Friston KJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny WD, eds). London: *Academic Press*.
- Pezze MA, Feldon J (2004): Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Progress in Neurobiology* 74:301–320.
- Pirot S (2004): Neurobiologie de la perception des émotions : implication dans les troubles psychiatriques (2). *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* 23: 43-49.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002): Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI, *NeuroImage* 16:331–348.
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch S, Lane R (2003a): Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry* 54:504–14.
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch S, Lane R (2003b): Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 54:515-28.
- Pompili M, Lester D, Innamorati M, Tatarelli R, Girardi P (2008): Assessment and treatment of suicide risk in schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics* 8:51–74.
- Potvin S, Stip E, Roy JY (2003): Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis. *Encephale* 29:93-203.
- Potvin S, Sepehry A, Stip E (2005): A meta-analysis of negative symptoms in dual-diagnosis schizophrenia. *Psychological Medicine* 35:1-10.
- Read J, Perry BD, Moskowitz A, Connolly J (2001): The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model. *Psychiatry* 64:319-45.
- Rossi A, Stratta P, Mancini F, de Cataldo S, Casacchia M. Cerebellar (1993): vermal size in schizophrenia: A male effect. *Biological Psychiatry* 33: 354–357.
- Rosler AR, Rosler W (1998): The course of schizophrenic psychoses: what do we really know? A selective review from the epidemiological perspective. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 248:189–202.
- Rummel-Kluge C, Kissling W (2008): Psychoeducation in schizophrenia: new developments and approaches in the field. *Current Opinion of Psychiatry* 21:168-72.
- Sabatinelli D, Flaisch T, Bradley MM, Fitzsimmons JR, Lang PJ (2004): Affective picture perception: gender differences in visual cortex? *NeuroReport* 15:1109–1112.
- Sablier J, Stip E, Franck N (2009): Cognitive remediation and cognitive assistive technologies in schizophrenia. *Encephale* 35:160-7.

- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005): A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine* 2:e141.
- Salokangas RK (1983): Prognostic implications of the sex of schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry* 142:145-151.
- Sander D, Koenig O, Georgieff N, Terra JL, Franck N (2005): Emotional processes in schizophrenia: investigation of the evaluative component. *Encephale* 31:672-82.
- Saoud M, d'Amato T (2006): Des causes aux traitements. Ed. Masson (Collection Les âges de la vie) Paris.
- Sartorius N, Jablensky A (1976): Transcultural studies of schizophrenia. *Who Chronicle* 30:481-485.
- Sass LA, Parnas J (2003): Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophrenia Bulletin* 29:427-444.
- Schiffman J, Nakamura B, Earleywine M, LaBrie J (2005): Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Research* 134:37-42.
- Scholten M, Aleman A, Montagne B, Kahn RS (2005): Schizophrenia and processing of facial emotions: sex matters. *Schizophrenia Research* 78:61-67.
- Seamans JK, Yang CR (2004): The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology* 74:1-58.
- Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS (2007): Migration and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 20:111-5.
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM (2005): Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology* 19:187-194.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001): A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49: 1-52.
- Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N (1989): The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychological Medicine Monograph Suppl.* 15:1-46.
- Sifneos PE (1973): The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and Psychosomatics* 22:255-62.
- Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW (1999): In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience* 2:859-61.
- Stahl SM (2002): Essential psychopharmacology of antipsychotics and mood stabilizers. Second edition. *Cambridge University Press* pp 37-75.
- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA (2006): Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry* 188:510-518.
- Stephan KE, Friston KJ, Frith CD (2009): Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophrenia Bulletin* 35:509-27.

- Talairach J, Tournoux P (1988): Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. *Thieme Medical Publishers*, New York.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008): Schizophrenia, “just the facts”. What we know in 2008. Part 2: Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research* 102:1–18.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS (2009): Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research* 110:1–23.
- Taylor SF, Phan KL, Britton JC, Liberzon I (2005): Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 30:984–995.
- Thara R (2004): Twenty-year course of schizophrenia: the Madras Longitudinal Study. *Canadian Journal of Psychiatry* 49:564–569.
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL (2001): Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98:11650-11655.
- Torrey EF, Yolken RH (2003): Toxoplasma gondii and schizophrenia. *Emerging Infectious Diseases* 9:1375-80.
- Toulopoulou T, Grech A, Morris RG, Schulze K, McDonald C, Chapple B (2004): The relationship between volumetric brain changes and cognitive function: A family study on schizophrenia. *Biological Psychiatry* 56: 447–453
- Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT (1995): Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Archives of General Psychiatry* 52:829-36.
- Ursu S, Kring AM, Gard MG, Minzenberg MJ, Yoon JH, Ragland JD, Solomon M, Carter CS (2011): Prefrontal Cortical Deficits and Impaired Cognition-Emotion Interactions in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 168:276-85
- Van der Meer L, van't Wout M, Aleman A (2009): Emotion regulation strategies in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 170:108-13.
- Van Oekelen D, Luyten WH, Leysen JE (2003): 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and their atypical regulation properties. *Life Sciences* 72:2429-49.
- Van Os J, Seltén JP (1998): Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *British Journal of Psychiatry* 172:324-6.
- Viinikainen M, Jääskeläinen IP, Alexandrov Y, Balk MH, Autti T, Sams M (2010): Nonlinear relationship between emotional valence and brain activity: evidence of separate negative and positive valence dimensions. *Human Brain Mapping* 31:1030-40.
- Walker EF, Grimes KE, Davis DM, Smith AJ (1993): Childhood precursors of schizophrenia: facial expressions of emotion. *American Journal of Psychiatry* 150:1654-60.

- Weinberger DR (1987): Implication of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 44:660-9.
- Weinberger DR, Berman KF, Torrey EF (1992): Correlations between abnormal hippocampal morphology and prefrontal physiology in schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology* 15:393A-394A.
- Weiss T, Baudouin JY, Demily C (2009): Production d'émotions faciales dans la schizophrénie. *Evolution psychiatrique* 74:137-144.
- Westermeyer J (2006): Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course. *American Journal on Addictions* 15:345–355.
- Whittaker JF, Deakin JFW, Tomenson B (2001): Face processing in schizophrenia: defining the deficit. *Psychological Medicine* 31: 499-507.
- Williams LM, Das P, Harris AW, Liddell BB, Brammer MJ, Olivieri G, Skerrett D, Phillips ML, David AS, Peduto A, Gordon E (2004): Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161: 480–489.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000): Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157:16–25.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002): Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medicine Journal* 325:1199-1201.
- Zhou SY, Suzuki M, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Matsui M, Seto H, Kurachi M (2005): Volumetric analysis of sulci/gyri-defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia: Precentral gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region. *Psychiatry Research* 139:127-39.