



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **03 Octobre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur DONDE-COQUELET Clément.**

Titre de la thèse : « **Caractérisation du fonctionnement du système auditif central associé aux performances d'appariement tonal chez les sujets atteints de schizophrénie : approches psychophysiques et neurophysiologiques.** »



La schizophrénie (SZ) est une pathologie psychiatrique chronique et invalidante dont les conséquences fonctionnelles sont principalement liées à des déficits cognitifs. Ceux-ci sont étroitement associés à des déficits de perception auditive précoce d'informations de bas niveaux telle que la hauteur sonore. La perception auditive précoce peut s'évaluer avec un paradigme comportemental simple appelé « tone-matching » (appariement tonal AT), dans le lequel les sujets doivent discriminer activement entre deux sons courts (300-ms) d'une même paire séparée par un intervalle bref (500-ms). Les performances d'AT reflètent un processus cognitif de comparaison préattentionnelle se déroulant au sein du système auditif central (SAC). Le SAC est constitué du noyau géniculé médian du thalamus (MGN), de l'aire corticale auditive précoce (EA) et de l'aire corticale auditive associative (AA). Cependant, les dysfonctionnements du SAC sous-tendant les déficits d'AT dans la SZ restent mal connus. De plus, ces déficits sont élevés mais hétérogènes selon les cohortes. Ce travail de thèse propose de caractériser le fonctionnement du SAC associé aux performances d'AT chez les sujets SZ afin de mieux comprendre la physiopathologie du trouble et de développer des traitements ciblés. L'hypothèse guidant les 4 études expérimentales de ce travail est que des altérations psychophysiques et neurophysiologiques spécifiques du SAC sont impliquées dans les déficits d'AT dans la SZ.

Nos études psychophysiques utilisant différents paradigmes de « tone-matching » ont montré 1) un déficit d'AT de magnitude croissante pour l'intensité, la hauteur et la longueur des stimuli auditifs chez les sujets SZ (n=29), 2) un déficit d'appariement de trios de sons médiant une corrélation entre les déficits d'appariement de paires de sons (AT proprement dit) et l'identification de phrases émotionnelles (n=27). Ces résultats démontrent que les sujets SZ présentent différents niveaux de déficits d'AT selon le type de caractéristique acoustique, ainsi que des niveaux de déficits hiérarchiquement organisés entre les types de complexité des stimuli auditifs perçus. 3) Nos approches neurophysiologiques ont montré une distribution bimodale des performances d'AT chez les sujets atteints de SZ (n=310) avec un 1^{er} groupe présentant une réduction significative de ces performances associée à une réduction de la connectivité fonctionnelle de repos à l'IRM entre les différentes régions du SAC (MGN-EA, MGN-AA et EA-AA impliquant particulièrement des sous-régions AA adjacentes à l'EA) et un 2nd ne présentant pas de déficits d'AT mais une réduction plus modérée de la connectivité uniquement entre EA-AA. Ces résultats démontrent que les performances d'AT

permettent de séparer deux sous-types de SZ présentant des patterns topographiques spécifiques de dysconnectivité fonctionnelle de repos au sein du SAC. 4) Les résultats préliminaires de l'étude de l'effet d'une procédure de stimulation électrique transcrânienne non invasive (tES) ciblant le SAC gauche (2mA, 10x20min) montrent une modulation significative des performances d'AT après la procédure de stimulation chez les sujets SZ (n=2). Cela suggère que les déficits d'AT pourraient être dépendants de mécanismes d'excitabilité et de plasticité des neurones du SAC modulables par tES.

Pris ensembles, ces résultats confirment l'influence d'altérations mécanistiques du SAC sur les déficits d'AT dans la SZ, dont les spécificités anatomo-fonctionnelles seront à confirmer par des études de validation et des explorations neurophysiologiques « temps réel » du SAC en situation d'AT. En perspective, comme les paradigmes de « tone-matching » peuvent être implémentés facilement en pratique clinique, ces nouvelles données pourront permettre de différencier facilement des sous-types physiopathologiques de patients, et de développer des approches thérapeutiques ciblées sur le SAC à la fois en tES et en entraînement cognitif sensoriel.