



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **24 septembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur HAESEBAERT Frédéric**

Titre de la thèse : « *Symptômes psychotiques positifs: de la neuromodulation ciblant les symptômes à l'exploration des déficits sensoriels* »

Résumé



Après une formation initiale en médecine à la faculté de médecine de Lille (Université Lille 2), où j'ai également suivi un cursus de master 1 (Maitrise des Sciences Biologiques et Médicales, comprenant des UE de physiologie et d'anatomie), j'ai choisi en 2005 de m'engager dans l'internat en psychiatrie dans la subdivision de Lyon. Dans ce contexte, j'ai eu l'opportunité de réaliser en 2007-2009 un master 2 « Physiologie et Neurosciences » sous la direction du Pr Emmanuel Poulet. J'ai amorcé alors un projet visant à identifier les **corrélats neurophysiologiques de la vulnérabilité aux hallucinations** chez des patients atteints de schizophrénie en magnétoencéphalographie. Ce projet a été poursuivi dans le cadre de ma thèse de neurosciences.

Mon travail de thèse en neurosciences était co-dirigé par les Pr Emmanuel Poulet et Thierry d'Amato. Il a débuté au cours d'une année « médaille d'Or des Hospices Civils de Lyon » (2009-2010) et a été poursuivi lors d'un clinicat en psychiatrie de 3 ans, dans le service du Pr Thierry d'Amato. Ma thèse a consisté à étudier la **vulnérabilité clinique et neurobiologique aux hallucinations auditives, ainsi que les effets thérapeutiques de la neurostimulation** sur ces symptômes, dans des populations de patients avec schizophrénie.

Au cours de la première partie de mon travail de thèse, dans le cadre de l'année « médaille d'or des Hospices Civils de Lyon », j'ai pu me consacrer pleinement à la recherche et m'appuyer sur mon travail de master 2 pour étudier en magnétoencéphalographie (MEG) les **corrélats neurophysiologiques de la vulnérabilité aux hallucinations** chez des patients avec schizophrénie. Ce travail m'a permis de montrer que les patients avec schizophrénie et hallucinations présentaient des anomalies de réponses auditives spécifiques et latéralisées au niveau de l'hémisphère gauche. Cela m'a également permis de proposer un modèle de dysfonctionnement du lobe temporal gauche dans la schizophrénie et ainsi d'**affiner la compréhension de la physiopathologie des**

hallucinations et de participer au développement ultérieur des techniques de neuromodulation par tDCS des hallucinations. Ce travail a donné lieu à une publication internationale¹ et j'ai eu l'opportunité de communiquer sur ces résultats à l'occasion de plusieurs conférences nationales et internationales.

La deuxième partie des travaux de ma thèse de neurosciences s'est centrée sur **le traitement par tDCS (transcranial direct current stimulation) des hallucinations persistantes** chez les patients avec schizophrénie. J'ai contribué à un projet de recherche publié en 2012 dans ce domaine². Ce travail a mis en évidence une diminution significative des hallucinations auditives de 31% chez des patients avec schizophrénie après 10 sessions de tDCS en comparaison à un groupe contrôle (stimulation placebo). Cette diminution était maintenue pendant les 3 mois du suivi de l'étude. Il s'agissait de la première étude internationale rapportant l'efficacité clinique de la tDCS pour le traitement des hallucinations auditives de la schizophrénie. J'ai participé activement à l'élaboration de ce projet de recherche, à l'organisation de l'inclusion des patients, à la formation des investigateurs sur l'utilisation des outils psychométriques, puis à la diffusion des résultats.

Dans les suites de mes travaux de thèse et dans le cadre de mes fonctions de chef de service du service universitaire des pathologies psychiatriques résistantes, j'ai poursuivi mon implication dans la recherche et ai été **impliqué dans plusieurs études cliniques**. J'ai ainsi pu contribuer au développement de traitements innovants dans le cadre de pathologies difficiles à traiter. Ainsi, à titre d'exemple, j'ai pu souligner l'intérêt d'un traitement par tRNS (*transcranial Random Noise Stimulation*) dans le cadre de troubles schizophréniques dont l'état de santé général ne permettait pas l'utilisation d'antipsychotiques³. J'ai également pu montrer la pertinence de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) comme un traitement possible des symptômes dépressifs résistants dans le cadre des paralysies supranucléaires progressives⁴. Enfin, j'ai pu démontrer l'intérêt d'une cure de rTMS de maintenance chez les patients avec dépression ayant répondu à un traitement par rTMS à basse fréquence⁵.

Depuis 2015, **ma recherche s'est recentrée sur la schizophrénie, l'étude de ses caractéristiques cliniques, neuropsychologiques, sensorielles et neurobiologiques**. Ainsi, j'ai contribué à plusieurs travaux permettant de mieux caractériser les réseaux anatomiques impliqués dans la physiopathologie des hallucinations auditives^{6,7}, ainsi que les liens entre ces réseaux et les mécanismes cognitifs de mémoire de source⁸. Dans la continuité, j'ai pu **encadrer le travail d'un étudiant en thèse de neurosciences** (Clément Donde, soutenance en 2019) sur l'implication des mécanismes sensoriels dans les symptômes cognitifs et cliniques de plus haut niveau. Ce travail a été

¹ Frederic Haesebaert et al., « Left Auditory Cortex Dysfunction in Hallucinating Patients with Schizophrenia: An MEG Study. », *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 124, n° 4 (avril 2013): 823- 24, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.07.022>.

² Jerome Brunelin et al., « Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia », *American Journal of Psychiatry* 169, n° 7 (juillet 2012): 719- 24, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071091>.

³ Frederic Haesebaert et al., « Efficacy and Safety of Fronto-Temporal Transcranial Random Noise Stimulation (TRNS) in Drug-Free Patients with Schizophrenia: A Case Study. », *Schizophrenia Research* 159, n° 1 (octobre 2014): 251- 52, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.043>.

⁴ Sebastien Boulogne et al., « Repetitive transcranial magnetic stimulation can alleviate treatment-resistant depression in patients with progressive supranuclear palsy », *Parkinsonism & Related Disorders* 21, n° 9 (septembre 2015): 1113- 14, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.004>.

⁵ Frederic Haesebaert et al., « Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression », *World Journal of Biological Psychiatry* 19, n° 1 (2018): 74- 78, <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1255353>.

⁶ Marion Psomiades et al., « Integrity of the arcuate fasciculus in patients with schizophrenia with auditory verbal hallucinations: A DTI-tractography study », *NeuroImage-Clinical* 12 (2016): 970- 75, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.04.013>.

⁷ Marion Psomiades et al., « N-Acetyl-Aspartate in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Men with Schizophrenia and Auditory Verbal Hallucinations: A 1.5 T Magnetic Resonance Spectroscopy Study. », *Scientific Reports* 8, n° 1 (7 mars 2018): 4133, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22597-y>.

⁸ Marine Mondino et al., « Fronto-temporal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) reduces source-monitoring deficits and auditory hallucinations in patients with schizophrenia », *Schizophrenia Research* 161, n° 2- 3 (février 2015): 515- 16, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.054>.

permis par la mise en place de collaborations sur la période de ma mobilité internationale. En premier lieu nous avons montré, à l'aide d'une métaanalyse que la discrimination des fréquences sonores proches étaient altérées de façon importante chez les patients avec schizophrénie⁹. Ce travail a été le fruit d'une collaboration avec David Luck (Université de Montréal) et David Leitman (Penn University et Columbia University) développée sur la période de ma mobilité internationale (2016-2018). Cette recherche s'est ensuite poursuivie à travers des expérimentations comportementales comparant des patients avec schizophrénie et des sujets sains. Nos résultats ont mis en évidence un lien entre déficits de traitement de l'information auditive de bas niveau et déficits de l'identification des sources du discours chez les patients avec schizophrénie^{10,11}. Actuellement, cette recherche se poursuit au cours d'une collaboration avec une équipe lyonnaise de psychoacoustique (équipe CAP, Cognition Auditive et Psychoacoustique, dirigée par Nicolas Grimault et Fabien Perrin). Cette collaboration doit faire l'objet d'un encadrement de thèse à débiter en 2021, visant à affiner la compréhension des déficits psychoacoustiques et leur contribution à des déficits de plus haut niveau dans la schizophrénie.

A la suite de ma mobilité internationale qui m'a permis de développer des collaborations de recherche et des collaborations cliniques (dans le champ de l'intervention précoce et des troubles psychotiques), j'ai obtenu en 2019 un poste de MCU-PH à la faculté de médecine Lyon Est et à l'hôpital du Vinatier. Dans ce contexte, j'ai amorcé en 2019 la création d'un dispositif de soins destiné aux patients avec un premier épisode de psychose dans l'agglomération lyonnaise (ciblant un bassin de population de 850.000 habitants). Ce projet hospitalier continue à s'intriquer avec mon projet scientifique à plusieurs niveaux. Tout d'abord cette organisation me permet de mettre en place des projets de recherche sur la vulnérabilité aux symptômes psychotiques à des phases plus précoces de troubles. Cela devrait me permettre d'approfondir d'une part la compréhension des mécanismes de mémoire de source et d'autre part leur lien avec les performances auditives. Enfin, cette organisation offre des perspectives d'intégration des données de recherche à la pratique et de création d'une dynamique de transfert de connaissances.

⁹ Clement Dondé et al., « Tone-matching ability in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis », *Schizophrenia Research* 181 (mars 2017): 94- 99, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.009>.

¹⁰ Clément Dondé et al., « Are Basic Auditory Processes Involved in Source-Monitoring Deficits in Patients with Schizophrenia? », *Schizophrenia Research* 210 (août 2019): 135- 42, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.034>.

¹¹ Clément Dondé, Jerome Brunelin, et Frédéric Haesebaert, « Duration, Pitch and Intensity Features Reveal Different Magnitudes of Tone-Matching Deficit in Schizophrenia. », *Schizophrenia Research* 215 (janvier 2020): 460- 62, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.003>.