

Approche IRM multimodale de la physiopathologie du syndrome de Gilles de la Tourette (MultiMRIGT)



Investigateur principal : Pr. Stéphane Léhéricy

Partenaires: Equipe 1 : Stéphane Léhéricy, PU-PH, Centre de NeuroImagerie de Recherche - CENIR, CRICM INSERM/UPMC U975, CNRS7225; **Equipe 2 :** Marie Vidailhet, PU-PH, CRICM INSERM/UPMC U975, CNRS7225; **Equipe 3 :** Habib Benali, DR, INSERM U678; **Equipe 4 :** Sabine Meunier, DR, CRICM INSERM/UPMC U975, CNRS7225. La préparation du projet, l'acquisition et l'analyse des données, la rédaction des publications ont été réalisées principalement par Yulia Worbe (équipe 1) et Caroline Malherbe (équipe 3)

Contexte

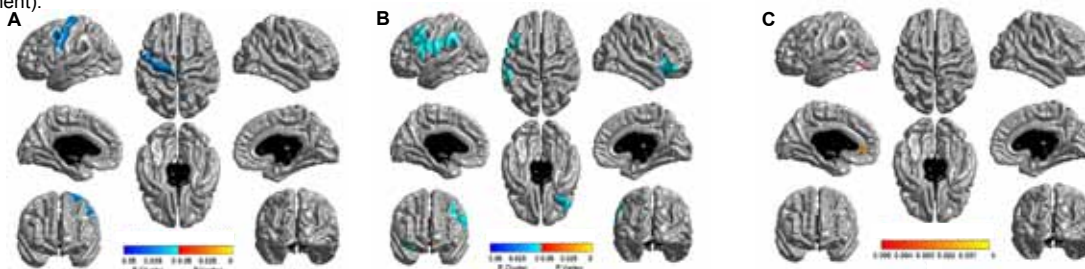
Le syndrome Gilles de la Tourette (SGT) se caractérise par la présence et la persistance des mouvements anormaux - des tics, qui sont souvent associés avec des troubles psychiatriques. Ce syndrome est une maladie rare et invalidante débutant durant l'enfance et conduisant les patients atteints à l'isolement sociale et professionnelle. Dans le cadre de cette étude, nous étudions la base de diversité du SGT à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Hypothèses et Objectives

L'hypothèse principale testée était qu'il existait une correspondance entre l'expression clinique du syndrome (tics simples, complexes et troubles obsessionnels compulsifs) et l'atteinte des circuits reliant les aires spécifiques du cortex et les ganglions de la base (sensorimoteur, associatif et limbique, respectivement). L'objectif principal du projet est d'étudier la physiopathologie du syndrome de Gilles de la Tourette à l'aide de l'IRM multimodale.

Résultats

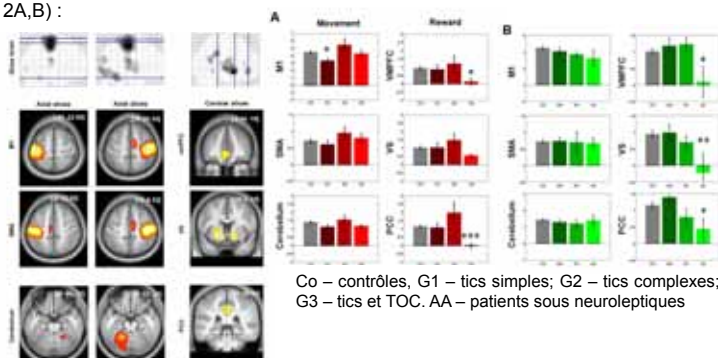
Méthodes : Nous avons examinés 60 patients et 30 sujets témoins appariés en âge et sexe à l'aide de l'IRM multimodale (anatomique, tenseur de diffusion, IRM fonctionnelle au repos et lors de tâche de conditionnement). **Par imagerie structurale,** nous avons montré qu'il existait des anomalies de l'épaisseur corticale spécifiques de chaque présentation phénotypique : tics simples, complexes et troubles obsessionnels-compulsifs (Figure 1, A, B et C respectivement):



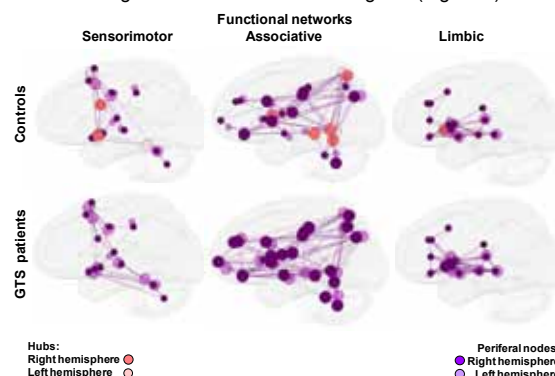
Par IRM fonctionnelle (IRMf):

- En utilisant une tâche de conditionnement instrumental probabiliste permettant d'étudier les différences d'activation entre les circuits moteur et limbique (Figure 2, panel gauche), nous avons montré qu'il existait des différences d'activation dans ces circuits a) entre les patients et les volontaires sains, b) entre les patients traités et non par neuroleptiques c) les patients présentant des troubles obsessionnels-compulsifs (Figure 2A,B):

En utilisant **IRMf acquise au repos** et l'analyse issue de la théorie de l'information et plus particulièrement la théorie des graphes, nous avons montré chez les patients SGT une altération de tous les réseaux fonctionnels avec notamment a) l'absence de région pivot, b) augmentation des nombres des connexions et de l'échange d'information entre les régions (Figure 3).



Co – contrôles, G1 – tics simples; G2 – tics complexes; G3 – tics et TOC. AA – patients sous neuroleptiques



Conclusions et perspectives: Les données obtenues avec différentes approches IRM ont permis de confirmer l'hypothèse de travail. Ce projet novateur nous a permis d'améliorer les connaissances sur la physiopathologie des troubles de mouvement et du comportement et conduira probablement à des innovations thérapeutiques importantes, par exemple en améliorant la définition des cibles de la chirurgie stéréotaxique.

Publications et valorisations

Articles

- Worbe Y, Palminteri S, Hartmann A, Léhéricy S, Pessiglione M. Reinforcement learning and Tourette's syndrome: dissociation of clinical phenotypes and pharmacological treatments. *Arch Gen Psy*, in press

- Worbe Y, Gerardin E, Hartmann A, Valabrégué R, Chupin M, Tremblay L, Vidailhet M, Colliot O, Léhéricy S. Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in Gilles de la Tourette syndrome patients. *Brain* 2010;133:3649-60

Travaux présentés à des conférences

2011

- C. Malherbe, A. Messé, M. Péligrini-Issac, S. Léhéricy, H. Benali, Anatomical consistency of functional segregation in subcortical structures. Proceedings of the 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2011, Quebec, Canada.

2010

- Y Worbe, A Hartmann, C Delmaire, R Valabregue, E Roze, D Grabli, L Tremblay, M Vidailhet, S Léhéricy 'Distinct anatomical circuits underlie simple and complex tics, and repetitive behaviors in Gilles de la Tourette syndrome'. Movement Disorders Society, Buenos Aires, Juin 2010

- Y Worbe, Clair A-H, Fernandez-Vidal S, Hartmann A, Vidailhet M, Mallet L, Léhéricy S 'Distinct but partially overlapping neuronal systems underpin repetitive behaviors in Tourette syndrome and Obsessive-compulsive disorders'. Proceedings of the 16th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, 2010, Barcelona, Spain.

- A Messé, C Delmaire, Y Worbe, G Marrelec, C Malherbe, R Valabrégué, J Yelnik, L Marrakchi-Kacem, C Poupon, E Bardinet, A Durr, H Benali, S Léhéricy 'Connectivity-based delineation of basal ganglia using hierarchical classification'. Proceedings of the 16th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, 2010, Barcelona, Spain.

- C. Malherbe; A. Messé; M. Péligrini-Issac; S. Léhéricy; H. Benali, Comparing functional and anatomical segregation in the basal ganglia using fMRI and fiber tracking. Proceedings of the 16th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, 2010, Barcelona, Spain.

- C. Malherbe, M. Péligrini-Issac, V. Perlberg, S. Léhéricy, G. Marrelec, H. Benali, Identification of functional cortico-subcortical networks in resting-state fMRI: a combined NEDICA and GLM analysis. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro (ISBI'10), 2010, Rotterdam, Netherlands.

- C. Malherbe; E. Bardinet; A. Messé; V. Perlberg; G. Marrelec; M. Péligrini-Issac; J. Yelnik; S. Léhéricy; H. Benali, A bootstrap method to improve brain subcortical network segregation in resting-state fMRI data. Proceedings of Compstat 2010, Paris, France.