

10

Imagerie cérébrale en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

Les troubles du développement décrits en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent renvoient vraisemblablement à des modifications de la maturation cérébrale, dont l'éclosion des méthodes d'imagerie n'autorise l'investigation que depuis seulement quelques années. Les techniques d'imagerie de la morphologie et du fonctionnement cérébral comportent un éventail de méthodes dont les applications dans le domaine de la neuropsychiatrie du développement sont amenées à se développer. Ces méthodes permettent parfois de confirmer un diagnostic, souvent d'éliminer d'autres hypothèses diagnostiques et de rechercher la manière dont certains troubles psychiatriques s'incarnent dans des modifications cérébrales.

Techniques d'imagerie

Il existe différentes techniques d'imagerie cérébrale permettant d'apporter des informations aussi bien sur la morphologie que sur le fonctionnement du cerveau.

Imagerie morphologique

Chez les sujets mineurs, elle repose essentiellement sur l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). Elle permet de rechercher des lésions, mais a surtout la potentialité de mettre en évidence des modifications morphologiques liées à des variations du développement cérébral. Son innocuité autorise la répétition des examens et donc le suivi longitudinal de patients conscients ou « sédatisés » par une prémédication. L'IRM, apparue au début des années 1980, fournit les meilleures images de la morphologie cérébrale *in vivo* en termes de résolution spatiale et de contraste. En fonction des séquences d'impulsions choisies, elle donne un bon contraste entre la matière grise et la matière blanche, et des *scans* multiples du même sujet peuvent produire des vues orthogonales de tout le cerveau. De plus, les variations des séquences d'impulsions peuvent donner des images caractérisant des aspects différents du tissu cérébral. La résolution spatiale est de l'ordre du millimètre.

L'imagerie de diffusion par résonance magnétique permet de mesurer la direction des mouvements browniens des molécules d'eau. Au niveau des faisceaux de fibres axonales, ce mouvement est orienté par la direction des fibres. Le signal obtenu dépend donc de la direction des fibres, de leur nombre et de leur myélinisation. Cette technique permet donc d'évaluer ces variables dans la matière blanche.

La tomодensitométrie (*CT scanner*) a été développée plus de dix ans avant l'avènement de la résonance magnétique, et est encore utilisée en pratique clinique du fait de sa rapidité d'acquisition des images et de l'existence d'appareils dans de nombreux hôpitaux. Elle mesure les différences d'absorption des rayons X dans les tissus étudiés. Cependant, sa résolution spatiale et ses capacités d'imagerie des tissus mous sont inférieures à celles de l'IRM. Les os sont, quant à eux, bien objectivés par cette méthode.

Imagerie fonctionnelle

Il y a plusieurs approches pour mesurer les changements fonctionnels du cerveau. La résonance magnétique fonctionnelle est utilisée pour établir des cartes fonctionnelles des changements en concentration d'oxygène du sang veineux cérébral, qui sont corrélés à l'activité neuronale. Avec l'imagerie échoplanaire, des données peuvent être théoriquement acquises en 40 millisecondes, avec une résolution anatomique d'environ 1 millimètre. En pratique, le délai de réponse vasculaire et le faible rapport signal sur bruit nécessitent la détermination de voxels de plusieurs millimètres de côté, et la présentation de stimuli qui peuvent être brefs, mais doivent être répétés sur des périodes allant jusqu'à plusieurs minutes, les périodes entre les stimuli variant selon les protocoles. Cette technique a été appliquée depuis le début des années 1990 à la mesure des changements de signaux consécutifs aux changements de concentration en déoxyhémoglobine dans le sang veineux des régions cérébrales dont l'activité varie. Ainsi, des cartographies fonctionnelles du cerveau humain sont obtenues sans administration d'agents de contraste ou de ligands marqués. L'absence de toute injection ou prélèvement favorise son utilisation dans des études longitudinales et son application chez des sujets mineurs. Cependant, cette technique très sensible aux artéfacts de mouvements nécessite une entière collaboration des sujets, qui doivent demeurer immobiles et isolés dans le tunnel de l'IRM durant la passation de tâches cognitives. Or il est indispensable que les examens soient effectués au cours d'une activité mentale expérimentalement contrôlée et répétée afin d'augmenter le rapport signal/bruit, pour que les données soient interprétables. Pour cette raison, toute prémédication risque de biaiser les résultats.

La spectroscopie par résonance magnétique mesure la concentration de composés spécifiques qui peut changer au cours de certains comportements. La spectroscopie des protons est le plus souvent utilisée, mais d'autres isotopes génèrent des spectres de résonance magnétique, comme le carbone 13, le sodium 23, le fluor 18 ou le phosphore 31, avec un rapport signal sur bruit plus

bas, et nécessitent donc des appareils ayant un champ magnétique plus fort. Les études chez l'homme avec ces méthodes ont permis l'observation d'augmentations des concentrations cérébrales en acide lactique durant des tâches motrices ou des déterminations de la concentration en N-acétyl aspartate ou des phosphoesters chez des sujets schizophrènes, deux mesures reflétant l'intégrité ou la densité des cellules nerveuses. La résolution spatiale est cependant faible, n'autorisant les mesures qu'au niveau de voxels de plusieurs centimètres de côté, et la sensibilité ne permet des mesures que pour les composés présents en grande quantité dans le cerveau : la densité des neurotransmetteurs catécholaminergiques est par exemple trop faible pour cette technique.

Développées depuis le milieu des années soixante-dix, les applications de recherche de la tomographie par émission de positons (TEP) se sont dès l'origine orientées vers l'anatomie fonctionnelle du cerveau. Pour la tomographie à positons, des isotopes émetteurs de positons sont produits localement par un cyclotron car leur demi-vie est courte ; ils sont ensuite intégrés à des molécules dont le comportement biologique est connu. Les composés marqués avec l'oxygène 15, le carbone 11 ou le fluor 18, par exemple, sont ensuite injectés aux sujets. Cette technique est utilisée pour quantifier le métabolisme énergétique des régions cérébrales, les débits sanguins, le métabolisme de neurotransmetteurs ou certains neurorécepteurs. La résolution spatiale de la tomographie par émission de positons est de 3 à 4 millimètres. Les tomographes actuels peuvent acquérir des données sur l'ensemble du cerveau, et les études peuvent être répétées toutes les 10 minutes avec les isotopes à demi-vie courte comme l'oxygène 15. Les études d'activation cérébrale en tomographie à positons ont apporté des informations tout à fait cruciales sur des fonctions comme le langage, la mémoire, l'attention, les fonctions sensori-motrices, mais depuis la fin des années quatre-vingt-dix, ce type d'information est plutôt recherché par l'IRM fonctionnelle. De nombreux résultats ont été obtenus par cette technique dans le domaine des pathologies psychiatriques, parfois chez l'enfant. Moins impressionnante pour le sujet que l'IRM, la TEP est essentiellement limitée par la nécessité d'injecter un marqueur faiblement radioactif. Elle demeure le seul moyen de mesure *in vivo* de nombreux types de neurorécepteurs et de certains neurotransmetteurs catécholaminergiques, ainsi que d'étudier le comportement de psychotropes marqués. Dans ces études de paramètres biochimiques, si la coopération des sujets est toujours souhaitable, les examens ne nécessitent pas forcément une participation active, et une prémédication est possible dans la mesure où elle n'interfère pas avec la variable biochimique mesurée.

La tomographie d'émission monophotonique (tomoscintigraphie, SPECT) est apparue dans les années 1960 et a été immédiatement appliquée à l'étude des fonctions cérébrales. Comme en tomographie à positons, la tomographie d'émission monophotonique utilise des radioligands administrés par voie intraveineuse ou par inhalation. Ces radioligands comportent des isotopes ne s'intégrant pas à des molécules organiques, comme le xénon 133, l'iode 123 ou

le technetium 99. La demi-vie plus longue de ces isotopes ne nécessite pas leur production localement. La quantification est moins exacte qu'en tomographie à positons, mais la tomographie d'émission monophotonique fournit des estimations de la perfusion cérébrale ou de la distribution de neurorécepteurs. La résolution spatiale des appareils actuels est d'environ 9 millimètres.

La magnétoencéphalographie (MEG) mesure les champs magnétiques très faibles présents à la surface du cerveau ; l'électroencéphalographie (EEG) quantifiée mesure les variations électriques du cerveau. Ces deux techniques, dont la résolution temporelle est excellente, puisqu'elle est de l'ordre de la milliseconde, ont des résolutions spatiales bien moins bonnes que les précédentes méthodes, et ne seront donc pas abordées dans ce rapport. Elles sont néanmoins clairement complémentaires, et les études associant MEG ou EEG à l'une ou l'autre des précédentes techniques commencent chez les sujets sains, afin d'établir les premières « cartes spatio-temporelles » de fonctions simples.

Aspect éthique et faisabilité de l'imagerie cérébrale chez le sujet mineur

Mis à part la situation de dépistage d'une lésion cérébrale organique de type neurologique, les applications de ces techniques d'imagerie cérébrale dans le domaine de la pédopsychiatrie relèvent toutes du domaine de la recherche. Elle doivent donc être réalisées dans le cadre de protocoles dont les aspects éthiques ont été définis par la loi Huriet. Chez les mineurs, l'accord écrit après information des parents ou du tuteur légal est toujours requis ; l'accord écrit des sujets adolescents peut être demandé.

La faisabilité de ces investigations chez les mineurs est évidemment dépendante des aspects techniques et de l'âge des sujets. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire a l'avantage sur le CT scanner et sur les techniques de tomographie par émission de ne pas requérir d'agents de contraste ni d'utiliser de produits ionisants.

Le risque d'artéfact de mouvement est d'autant plus important que la résolution spatiale de la technique est bonne. Si les techniques d'examen de la morphologie cérébrale (IRM) sont théoriquement plus facilement réalisables que les examens fonctionnels, puisque les variables mesurées ne dépendent pas de l'activité mentale du sujet au moment de l'examen, chez le petit enfant, l'immobilité ne peut en général être obtenue qu'après prémédication. Cependant, celle-ci n'est pas la garantie d'une sédation suffisante, et des réactions d'excitation paradoxale peuvent apparaître. Par ailleurs, les centres où des enfants souffrant d'affections psychiatriques peuvent être examinés par IRM sous anesthésie générale sont peu nombreux. Pour les mêmes raisons, la faisabilité des examens du fonctionnement cérébral est réduite chez le petit enfant, avec la limite supplémentaire du risque de biaiser les mesures du

fonctionnement cérébral par la prémédication. Cependant, l'absence de prémédication expose aux risques d'artéfacts de mouvement ou au retentissement de l'anxiété sur les variables fonctionnelles mesurées. Par ailleurs, les recherches sont également limitées par la difficulté de constitution des banques de données obtenues chez l'enfant normal. Or les données d'imagerie cérébrale de l'enfant, variant avec les stades du développement, ne peuvent être comparées directement à celles de l'adulte.

La faisabilité des examens d'imagerie cérébrale est bien meilleure lors du passage de l'enfance à l'âge adulte, chez l'adolescent ou le grand adolescent. Dans les protocoles de recherche, l'adhésion des sujets peut être obtenue plus facilement. La plus faible différence d'âge avec des sujets majeurs permet parfois la comparaison des données obtenues avec celles de jeunes majeurs, et l'étude d'adolescents normaux est plus facilement réalisable pour les techniques totalement non invasives. Or les modifications de la morphologie et du fonctionnement des régions cérébrales sous-tendant le passage de l'adolescence à l'âge adulte demeurent quasi inconnues.

Dépistage des affections cérébrales organiques révélées par des symptômes psychiatriques

L'imagerie par résonance magnétique et la tomодensitométrie sont utilisées quotidiennement pour le diagnostic d'affections cérébrales organiques se révélant par un trouble psychiatrique.

L'apport de l'imagerie structurale dans le dépistage de pathologies organiques se manifestant initialement par une symptomatologie psychiatrique est démontré par une étude rétrospective (Wahlund et coll., 1992) qui a considéré la fréquence de dépistage de lésions organiques après la demande d'une IRM par le psychiatre chez des patients adultes admis en hospitalisation psychiatrique. Bien qu'il n'y eût pas de signes neurologiques de localisation, le clinicien avait suffisamment de doutes pour demander cet examen. Dans ce type d'indication (qui n'est pas la prescription systématique d'une IRM pour tout entrant), la proportion d'anomalies organiques (liées à des pathologies cérébrales neurologiques) dépistées n'est pas négligeable puisque, parmi 731 patients, une organicité existait chez 121 patients (17 %). Les troubles psychiatriques les plus souvent associés aux lésions étaient des troubles anxieux (25 %), des états de confusion (26 %) et de dépression (24 %), alors que les symptômes psychotiques étaient les troubles les moins fréquemment rencontrés. Quant à la localisation des lésions, dans ce groupe de patients, elle était le plus souvent fronto-temporale quelle que soit la symptomatologie psychiatrique, à l'exception des troubles psychotiques, plutôt révélateurs de lésions sous-corticales.

Ces résultats confirment partiellement les propositions d'indication du CT scanner en psychiatrie qui avaient été faites par Weinberger (1984).

Maturation cérébrale et imagerie

Sans doute du fait de la nouveauté des méthodes d'imagerie, les informations sur la maturation cérébrale obtenues grâce à ces techniques sont encore extrêmement rares et éparses. Mais deux exemples illustrant leur intérêt peuvent être donnés.

La maturation métabolique cérébrale (figure 10.1) a été appréciée par des études du métabolisme énergétique régional en TEP avec le (18F)-fluorodéoxyglucose (Chugani et coll., 1987a).

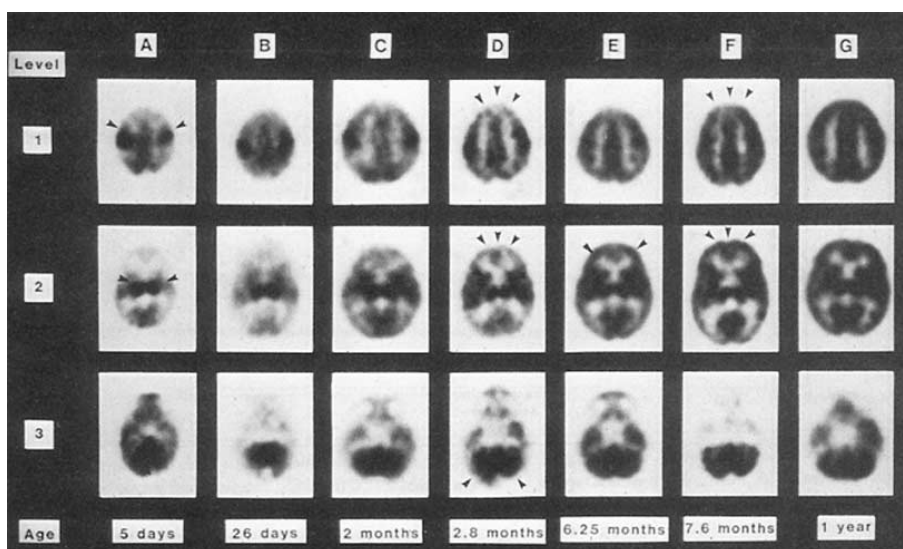


Figure 10.1 : Maturation cérébrale régionale appréciée par la mesure du métabolisme du glucose : coupes horizontales de cerveau obtenues en tomographie à positons (d'après Chugani et coll., 1987a)

Les flèches indiquent la prééminence de l'activité des régions sensorimotrices (A1) et des noyaux gris centraux (A2) en postnatal, et l'accroissement de l'activité du cortex frontal entre 3 et 8 mois.

Quelques enfants ayant un trouble neurologique transitoire dont le suivi longitudinal a montré un développement psychomoteur ultérieurement normal ont été étudiés. Chez les enfants de moins de 5 semaines la consommation de glucose était plus élevée au niveau du cortex sensori-moteur, du thalamus, du tronc cérébral et du cervelet. À cet âge, les taux de consommation de glucose étaient très bas dans les noyaux centraux et dans les autres régions corticales. À l'âge de 3 mois, une augmentation relative de la consommation du glucose a été observée dans la plupart des régions corticales. Cependant, cette augmentation ne concernait pas encore les lobes frontaux et les régions associatives. Le *pattern* métabolique de l'adulte, caractérisé par une activité élevée au niveau du lobe frontal et des cortex associatifs, n'apparaissait que

chez les enfants de plus de 7 mois et demi comme le montre la figure 10.1. Dans une deuxième publication, ces auteurs ont étudié un nombre plus important d'enfants ($n = 29$), âgés de 5 jours à 15 ans (Chugani et coll., 1987b). Dans ce groupe, la consommation régionale du glucose (CMRglu) était très basse à la naissance, similaire à celle de l'adulte vers l'âge de 2 ans, et deux fois plus élevée à l'âge de 3-4 ans. La CMRglu restait stable en plateau jusqu'à l'âge de 9 ans, puis diminuait progressivement pour atteindre les valeurs adultes à la fin de l'adolescence. Dans cette étude comme dans la précédente, la distribution régionale du métabolisme de la naissance à l'âge de 2 ans était très différente de celle de l'adulte. Ceci indique que l'augmentation postnatale rapide du métabolisme se déclenche dans les différentes régions selon un calendrier précis. Ce calendrier a été rapproché de celui de l'évolution phylogénétique, car la maturation métabolique des structures phylogénétiquement les plus anciennes précède celle des plus récentes. Au niveau du cortex, il est parallèle à celui de la myélinisation. Enfin, fait essentiel, il reflète les principales étapes du développement du jeune enfant. Ainsi, la phase initiale de la maturation métabolique des différentes aires corticales correspond à leur émergence fonctionnelle dans le comportement. En revanche, après l'âge de 2 ans, la distribution régionale du métabolisme est semblable à celle de l'adulte. Ce qui indiquerait que les phénomènes de maturation postnatale, qui se poursuivent jusqu'à la fin de l'adolescence, sont dès lors synchrones dans les différentes régions cérébrales.

Aussi bien chez l'animal que chez l'homme, la phase initiale d'augmentation rapide du métabolisme correspond à une phase d'expansion dendritique et de synaptogenèse rapide, et la phase plus lente de décroissance du métabolisme coïncide avec une phase de sélection et d'élimination synaptique, qui se poursuit jusqu'à la fin de l'adolescence. Il a été montré que les mêmes phénomènes pouvaient être mis en évidence par des mesures du débit sanguin cérébral régional en tomoscintigraphie (Chiron et coll., 1992).

Ainsi, les mesures au repos du métabolisme cérébral montrent que la maturation cérébrale se poursuit jusqu'à l'âge adulte. L'ampleur des variations observées (le métabolisme est deux fois plus élevé que chez l'adulte) confirme que les phénomènes postnatals ont une importance considérable. L'expérimentation animale suggère que, par le biais de l'activité neuronale, l'environnement sensoriel joue un rôle important dans la maturation postnatale. Mais il ne faut pas négliger l'importance des facteurs intrinsèques, dont témoigne l'existence de calendriers précis. Le calendrier de la maturation régionale est rapide puisqu'il s'achève par la maturation du cortex frontal au cours de la deuxième année de vie. Celui des variations globales est beaucoup plus long puisqu'il se poursuit par une phase d'élimination et de sélection synaptiques qui se prolonge jusqu'à la fin de l'adolescence.

Le deuxième exemple illustrant l'apport de l'imagerie dans la connaissance du développement est celui de la morphologie cérébrale.

Si des changements métaboliques ont été clairement documentés dans les périodes de l'enfance et lors du passage de l'enfance à l'adolescence, qu'en est-il de la morphologie du cerveau lors du passage de l'adolescence à l'âge adulte ?

Des mesures de la matière grise ont été effectuées en IRM par une équipe californienne (Sowell et coll., 1999). La maturation du cerveau dans la postadolescence a été évaluée en comparant un groupe de garçons adolescents âgés de 12 à 16 ans à un groupe de jeunes hommes adultes âgés de 23 à 30 ans. L'analyse des images anatomiques a été effectuée selon une méthode de comparaison statistique voxel par voxel, après réalignement des images des différents sujets dans le référentiel spatial commun stéréotaxique de Talairach. Des réductions statistiques de la matière grise entre la postadolescence et l'âge adulte ont été détectées dans les noyaux gris centraux : les striata (putamen et pallidum) ; les réductions de matière grise concernaient également les régions dorsales, médianes et latérales du cortex frontal, tandis que les réductions étaient peu marquées dans les cortex temporaux, pariétaux et occipitaux.

Ces changements des régions cérébrales antérieures reflètent probablement une augmentation de la myélinisation frontale au cours de la postadolescence, et correspondent sur le plan temporel à l'acquisition de capacités cognitives relevant classiquement des lobes frontaux comme l'inhibition de comportements, la régulation émotionnelle, la planification et l'organisation des conduites. Les changements observés dans le striatum, une structure impliquée dans les fonctions motrices, mais également dans certains aspects de l'apprentissage, apparaissent temporellement liés aux modifications frontales.

Ainsi, il est intéressant de constater que les régions cérébrales où des modifications anatomiques ont pu être objectivées correspondent à la mise en place de fonctions dont les dérèglements sont souvent retrouvés dans plusieurs troubles psychiatriques débutant à l'adolescence. La mise en évidence récente de tels changements morphologiques, hors d'atteinte il y a moins d'une décennie, est rendue possible par l'évolution de l'analyse informatisée des images, et laisse présager l'existence de modifications fonctionnelles du cerveau considérables au cours de cette période de la vie. Mais nous ne savons encore pratiquement rien des changements fonctionnels des régions cérébrales au cours l'adolescence et de la postadolescence, étant donné la nouveauté de ce type d'études.

Troubles neurodéveloppementaux : retards mentaux, troubles des apprentissages scolaires

490 Ces troubles, habituellement diagnostiqués durant l'enfance et l'adolescence, comportent, selon la classification internationale du DSM-IV, les retards mentaux, les troubles spécifiques des apprentissages scolaires, les troubles du

développement des fonctions motrices et les troubles globaux du développement comme l'autisme infantile, le syndrome de Rett, ou le syndrome d'Asperger. Sans prétendre à l'exhaustivité, quelques exemples de l'apport des méthodes d'imagerie cérébrale dans l'approche de ces troubles sont présentés dans ce chapitre. Les aspects qui méritent d'être développés sont également soulignés.

Retard mental

La difficulté majeure est qu'il s'agit d'une condition pathologique particulièrement non spécifique puisque plus de 500 troubles génétiques sont associés avec un retard mental. Environ 25 % de ces troubles ont un effet sur le développement cérébral. Mais les interactions avec les facteurs environnementaux pré- péri- ou postnatals sont fréquents.

Actuellement, les chercheurs dans le domaine du retard mental distinguent les retards mentaux avec et sans altération cérébrale organique. En ce sens, l'imagerie anatomique semble indiquée devant tout cas de retard mental nouvellement diagnostiqué. Cependant, il n'y a pas actuellement de banque de données d'imagerie suffisamment développée pour permettre une interprétation des images autrement que dans le cadre de recherches. De plus, l'hétérogénéité reconnue des étiologies des retards mentaux doit renvoyer la recherche et l'interprétation des données d'imagerie cérébrale vers le cadre des études de chaque étiologie spécifique (en particulier dans le cas des troubles métaboliques génétiques : syndrome de Down, syndrome de Williams, X fragile...).

Troubles de l'apprentissage

Les troubles des apprentissages constituent différentes conditions définies par un retard ou des anomalies des acquisitions réalisées à l'âge scolaire.

Parmi ces conditions, considérons l'exemple des troubles de la lecture, ou dyslexie, pour laquelle des anomalies de l'assymétrie d'une région temporale supérieure, le planum temporale, ont été démontrées en IRM anatomique. Il pourrait s'agir d'un marqueur du trouble. Normalement, le planum temporale de l'hémisphère gauche est plus grand que le droit dès la vingt-neuvième semaine de gestation. Une symétrie anormale a été remarquée plus souvent chez les enfants dyslexiques que chez des enfants du même âge ou que chez des enfants ayant un trouble attentionnel (Hynd et coll., 1990). De plus, la symétrie du planum temporale était associée avec des difficultés dans la perception phonologique. Parmi des étudiants ayant une dyslexie sévère, ceux qui avaient aussi des déficits phonologiques avaient une symétrie du planum dans 100 % des cas (Larsen et coll., 1990).

Mais l'imagerie fonctionnelle a également apporté des informations : des évaluations en TEP ont montré des anomalies des débits sanguins cérébraux

dans la région temporo-pariétale gauche, une région classiquement impliquée dans le décodage du langage, chez des hommes ayant une dyslexie sévère (Rumsey et coll., 1992). L'IRM fonctionnelle a montré que la performance au cours d'une tâche d'appariement phonologique est plus latéralisée dans l'hémisphère gauche chez les hommes que chez les femmes (Shaywitz et coll., 1995), indiquant que la différence sexuelle est importante à prendre en compte dans la dyslexie.

Enfin, récemment, l'IRM du tenseur de diffusion a révélé des altérations de la microstructure de la matière blanche au niveau des faisceaux de fibres axonales reliant les régions temporales et pariétales (Klingberg et coll., 2000). L'imagerie du tenseur de diffusion permet de mesurer l'anisotropie qui est un reflet de la microstructure des fibres de matière blanche. Les variations de l'anisotropie traduisent des modifications du nombre, de la cohérence, ou de la direction des faisceaux de matière blanche. Ces altérations ont été spécifiquement retrouvées chez des adultes ayant des troubles de la lecture. L'anisotropie dans les régions temporo-pariétales de l'hémisphère gauche était corrélée au score de lecture des sujets, qu'ils soient normaux ou dyslexiques. Ces faisceaux de matière blanche temporo-pariétaux gauches peuvent contribuer à la lecture puisqu'ils relient les régions corticales impliquées dans le traitement visuel et auditif du langage.

Ainsi, les aspects diagnostiques, mais surtout la compréhension de ce trouble spécifique de l'apprentissage ont été radicalement transformés par les informations acquises au cours de la dernière décennie. Il est probable que dans d'autres domaines, comme ceux du calcul ou des troubles spécifiques du langage, l'apport de l'imagerie pourrait être notable. Cependant, nous ne disposons pas de données d'imagerie suffisantes dans ces autres troubles instrumentaux, et d'une façon générale pratiquement aucune étude n'a été réalisée chez des enfants ou des adolescents.

Troubles envahissants du développement : autisme infantile

L'autisme infantile est un des premiers troubles à avoir été étudié à l'aide des techniques de l'imagerie cérébrale. Les études morphométriques ont bénéficié de l'apport de l'IRM à partir de la fin des années 1980. Quand à l'application des études d'activation dans la recherche sur l'autisme infantile, elle est encore au commencement.

Données de l'imagerie morphologique

Concernant l'autisme, la plupart des études morphologiques ont été consacrées au cervelet. Courchesne et coll. ont mis en évidence une hypoplasie des lobules VI et VII du vermis chez les sujets autistes (Courchesne et coll., 1988).

492 Ces résultats ont eu un impact important et ont amené d'autres équipes à

étudier cette question. Cependant, cette hypoplasie n'a pas été confirmée dans beaucoup d'études (Gaffney et coll., 1987 ; Garber et Ritvo, 1992 ; Kleiman et coll., 1992 ; Piven et coll., 1997 ; Manes et coll., 1999). Par ailleurs, le lien entre le syndrome autistique et l'anomalie cérébelleuse reste à établir, d'autant que cette dernière n'est pas spécifique de l'autisme. En effet, des anomalies cérébelleuses ont été décrites dans d'autres pathologies du développement de l'enfant également associées à un retard mental, telles que le syndrome de Rett (Murakami et coll., 1992) et le syndrome de Down (Coyle et coll., 1986). De plus, rappelons que certains ont trouvé au cours des retards mentaux non spécifiques le même type d'anomalies IRM du cervelet que dans l'autisme (Piven et coll., 1992 ; Zilbovicius et coll., 1995).

La possibilité de réaliser une morphométrie voxel par voxel après une segmentation automatique entre la substance grise et la substance blanche par SPM (*statistic parametric mapping*) a ouvert une nouvelle voie dans la recherche des anomalies structurales subtiles. Ainsi, Abell et coll. ont récemment montré chez 15 jeunes adultes autistes une augmentation de la substance grise au niveau de l'amygdale gauche, du cervelet et du gyrus temporal inférieur et une diminution au niveau de régions cingulaires antérieures droites et du gyrus frontal inférieur gauche (Abell et coll., 1999). Dans l'avenir ces méthodes doivent être appliquées à l'étude des enfants autistes dans une perspective développementale et en rapport avec les différents aspects de la symptomatologie autistique.

Données de l'imagerie fonctionnelle au repos

En mesurant le débit sanguin cérébral relatif (DSC) avec une caméra TEP à haute résolution spatiale et en utilisant une méthode de traitement des images dite voxel par voxel (SPM), une anomalie bitemporale a été décrite très récemment chez l'enfant autiste au repos (Zilbovicius et coll., 2000). L'étude initiale, réalisée chez 21 enfants autistes comparés à 10 enfants non autistes présentant un retard mental non spécifique, montrait une diminution significative du DSC dans le groupe de 21 enfants autistes. Cette diminution était localisée au niveau des deux lobes temporaux, plus précisément au niveau du gyrus temporal supérieur et du sillon temporal supérieur. L'étude de réplication, dans un autre groupe de 12 enfants autistes retrouve une diminution significative du DSC dans ces mêmes régions. La localisation de ces régions est quasiment superposable à celle de la première étude. De plus, cette diminution significative du DSC au niveau des régions temporales a pu être détectée de façon individuelle chez 25 enfants autistes sur 33 (soit 76 %). Ces résultats (figure 10.2) ont été confirmés par une étude très récente en imagerie SPECT haute résolution qui a mis en évidence dans un groupe d'enfants autistes des anomalies très similaires, localisées presque exactement dans les mêmes régions cérébrales (Ohnishi et coll., 2000).

Notons que le sillon temporal supérieur est une région cérébrale qui a été très récemment impliquée dans ce qu'on appelle la « perception sociale » (Allison

et coll., 2000). La perception sociale se réfère aux traitements des informations sensorielles nécessaires à une analyse précise des dispositions et des intentions des autres individus, comme par exemple le regard et l'expression faciale. Ainsi, une anomalie de cette région serait pertinente avec les difficultés relationnelles observées chez l'enfant autiste. De plus, plusieurs travaux récents suggèrent que des anomalies bitemporales seraient associées à l'apparition de symptômes autistiques (autisme secondaire) au cours de maladies neurologiques connues, telles que l'épilepsie et l'encéphalopathie herpétique (Gillberg, 1986 ; Ghaziuddin et coll., 1992 ; Chugani et coll., 1996 ; Bolton et Griffiths, 1997).

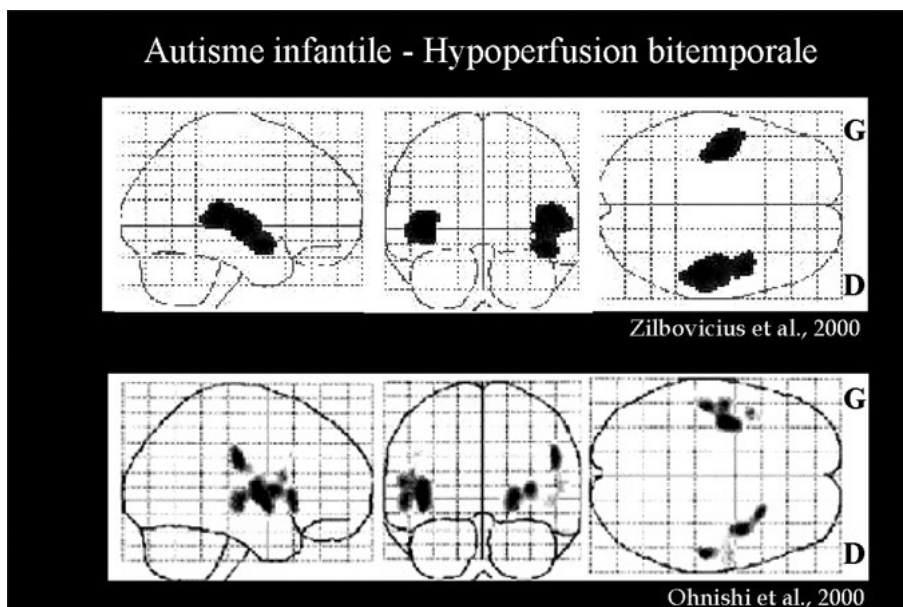


Figure 10.2 : Hypoperfusion bitemporale chez des enfants autistes (d'après Zilbovicius et coll., 2000, en haut, et Ohnishi et coll., 2000, en bas)

Mise en évidence par tomographie par émission de positons dans la région du gyrus temporal supérieur

Études fonctionnelles en activation

L'objectif d'une première étude (Garreau et coll., 1992) était de mettre en évidence un *pattern* anormal d'activation corticale chez les enfants autistes en réponse à des stimuli auditifs très simples. Ceci afin de comprendre le caractère bizarre et inhabituel des réactions des enfants autistes aux stimuli sensoriels, en particulier dans la sphère auditive. Le DSC a été mesuré au repos et au cours d'une stimulation auditive simple non verbale. Chez les enfants non autistes, cette stimulation auditive simple a entraîné une augmentation significative du DSC dans la région temporo-occipitale postérieure gauche. En

revanche, les enfants autistes n'activaient pas cette région, mais activaient une région symétrique dans l'hémisphère droit. La comparaison statistique directe des activations des enfants non-autistes et des enfants autistes a montré une différence significative dans la région temporo-occipitale gauche. Il est important de noter que la zone activée chez les enfants non autistes incluait le carrefour temporo-pariéto-occipital, qui dans l'hémisphère dominant est une région essentiellement impliquée dans l'organisation corticale du langage. Cette activation n'est pas observée chez l'enfant autiste.

Récemment, quatre études d'activation en IRM fonctionnelle réalisées chez des sujets autistes adultes ont été publiées (Ring et coll., 1999 ; Baron-Cohen et coll., 1999 ; Schultz et coll., 2000, Critchley et coll., 2000). Baron-Cohen et coll. ont réalisé une étude sur la reconnaissance de l'état mental d'autrui (« théorie de l'esprit »). Ainsi, l'activation cérébrale de 6 jeunes adultes autistes et de 12 sujets normaux a été comparée lorsqu'ils réalisaient une tâche de reconnaissance de sexe (homme/femme) lors de la présentation des photographies des yeux et lors de la présentation de mêmes photographies, les sujets devaient inférer sur l'état mental de la personne prise en photo (sympathique, consternée...). Chez les sujets témoins, la tâche de reconnaissance de l'état mental d'autrui entraînait une activation de deux réseaux : un réseau fronto-temporal, incluant le cortex frontal dorso-latéral à gauche, le cortex frontal mésial gauche, l'aire motrice supplémentaire et les gyrus temporaux supérieur et moyen ; un réseau non cortical, incluant l'amygdale gauche, l'hippocampe gauche, l'insula bilatérale et le striatum gauche. Les sujets autistes présentaient une moindre activation des régions frontales et pas d'activation de l'amygdale. Ces résultats suggèrent un dysfonctionnement de l'amygdale dans l'autisme. Dans une perspective similaire, Critchley et coll. (2000) ont étudié les réponses cérébrales des jeunes adultes autistes lors de la discrimination explicite (conscient) et implicite (inconscient) des expressions émotionnelles des visages. Les sujets autistes présentaient des réponses cérébrales différentes de celles des individus témoins, aussi bien lors des discriminations implicites qu'explicites. Particulièrement, une moindre activation de la région fusiforme, spécialisée dans la reconnaissance des visages, a été observée chez les autistes lors de la réalisation de la tâche explicite. Une moindre activation de l'amygdale gauche et du cervelet gauche a été observée lors de la réalisation de la tâche implicite. Toujours dans le domaine de la reconnaissance des visages, mais cette fois-ci sans connotation émotionnelle, Schultz et coll. (2000) ont observé une moindre activation du gyrus fusiforme chez 14 autistes adultes comparés à des volontaires sains.

Deux résultats principaux peuvent ressortir des données obtenues à l'heure actuelle dans la recherche de l'autisme avec les techniques d'imagerie fonctionnelle. Une diminution bilatérale du DSC a été observée au niveau des lobes temporaux chez des enfants autistes en âge scolaire. Cette anomalie témoigne d'un dysfonctionnement localisé de ces régions dans l'autisme. Elle a été retrouvée dans trois groupes différents d'enfants autistes. La localisation

précise de l'anomalie était d'ailleurs remarquablement similaire dans les trois groupes. Elle est centrée sur le cortex associatif auditif du gyrus temporal supérieur et le cortex associatif multimodal du sillon temporal supérieur. Enfin, l'analyse individuelle est suffisamment sensible pour détecter un dysfonctionnement temporel chez près de 8 autistes sur 10 (Zilbovicius et coll., 2000 ; Oshini et coll., 2000)

Les études en activation ont permis de détecter des *patterns* anormaux d'activation corticale chez les sujets autistes soit en réponse à des stimuli auditifs (Garreau et coll., 1994, Zilbovicius et coll., 2000), soit en réalisant des tâches cognitives plus complexes (Happé et coll., 1996, Ring et coll., 1999 ; Baron-Cohen et coll., 1999 ; Schultz et coll., 2000, Critchley et coll., 2000).

En somme, les anomalies localisées du DSC ainsi que les anomalies de la réactivité corticale corroborent certaines observations cliniques, neurophysiologiques et cognitives essentielles de l'autisme de l'enfant. Ceci suggère qu'il existe dans cette affection une perturbation sévère du fonctionnement du cortex cérébral, probablement liée à une anomalie de certaines étapes clés du développement postnatal de ce cortex cérébral et de celui de ses systèmes activateurs. Enfin, une meilleure caractérisation de ces anomalies fonctionnelles devra permettre d'intégrer les données de l'imagerie dans les recherches cliniques, génétiques et thérapeutiques concernant l'autisme infantile.

Psychoses schizophréniques

Au cours des deux dernières décennies, les techniques d'imagerie de l'anatomie et du fonctionnement du cerveau ont démontré et précisé les modifications cérébrales accompagnant les psychoses schizophréniques débutant le plus souvent chez l'adolescent ou le jeune adulte.

Imagerie de la structure cérébrale dans la schizophrénie

Les études en CT scanner ont objectivé des élargissements ventriculaires qui peuvent être conséquents (jusqu'à 40 %) chez certains schizophrènes, et l'incidence de ces élargissements concernerait au maximum 25 % des patients. De tels élargissements sont signalés dès le premier épisode psychotique et même avant (Weinberger, 1988b). Ils ne semblent pas progresser avec l'évolution des troubles, ce qui irait à l'encontre d'un processus dégénératif. À titre comparatif, l'augmentation du volume ventriculaire dans la maladie d'Alzheimer est de plus de 10 % par an (Luxenberg et coll., 1988). Bien qu'il ne soit pas exclu que des facteurs liés à l'hydratation et à la nutrition interviennent chez certains patients, ceux-ci ne peuvent expliquer l'ensemble des résultats. En particulier, ils ne rendent probablement pas compte des anomalies observées en IRM par des études récentes plus précises et mieux contrôlées ; ainsi, on note sur la figure 10.3 une répartition préférentielle des réductions de signal dans les cortex d'association antérieurs et postérieurs, et

médio-frontaux. Des réductions statistiques du volume des régions temporales supérieures et surtout des régions temporales internes (hippocampiques et para-hippocampiques) notamment à gauche (hémisphère dominant), de l'insula, des régions frontales médianes ou cingulaires antérieures ont également été décrites par d'autres auteurs (Paillère et coll., 2001 ; Wright et coll., 2000).

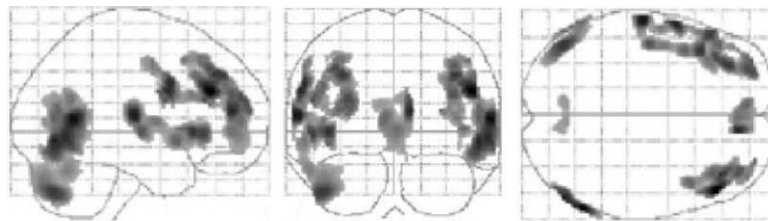


Figure 10.3 : Morphométrie de la matière grise chez des patients souffrant de schizophrénie (copyright ERM 0205, Inserm-CEA — Imagerie en psychiatrie, Service hospitalier Frédéric Joliot, Orsay)

Quarante hommes ayant une schizophrénie à début précoce ont été comparés à 50 hommes témoins. Les parties grisées montrent les régions où une réduction du signal IRM de matière grise a été détectée voxel par voxel chez les patients : à gauche, vue de profil (les régions frontales sont à droite de l'image) ; au centre, vue coronale ; à droite, vue axiale.

Ces résultats doivent être nuancés par leur absence de portée diagnostique, les mesures effectuées montrant toutes un chevauchement important entre les patients et les témoins. C'est pourquoi dans la plupart des cas (à l'exception d'une étude réalisée chez des jumeaux dont un seul était schizophrène), la simple inspection visuelle des images ne permet pas d'affirmer l'existence d'une anomalie cérébrale structurale. Cependant une méta-analyse récente de cette littérature signale un lien entre l'existence de ces modifications structurales et une évolution moins favorable des patients (Galderisi et coll., 2000).

L'étude de la substance blanche, qui contient les axones des cellules nerveuses dont les corps cellulaires sont localisés dans la matière grise est également en cours. La figure 10.4 présente un exemple de résultats obtenus chez des hommes témoins et chez des hommes ayant une schizophrénie à début précoce. Des différences significatives ont été isolées pour la matière blanche frontale. La comparaison voxel par voxel d'images IRM segmentées isolant la matière blanche permet une localisation statistique des régions où les patients ont un signal IRM moins important que les témoins. La figure présente également les régions où une relation négative a été trouvée entre le signal de matière blanche et l'intensité des symptômes schizophréniques déficitaires. Cette méthode autorise les analyses et comparaisons de groupes de plusieurs dizaines de sujets. Les images peuvent être acquises dans des services différents puis transférées *via* Internet dans une base de données

Sur le plan physiopathologique, les interprétations actuelles de l'ensemble des travaux en imagerie morphologique s'accordent pour éliminer les explications

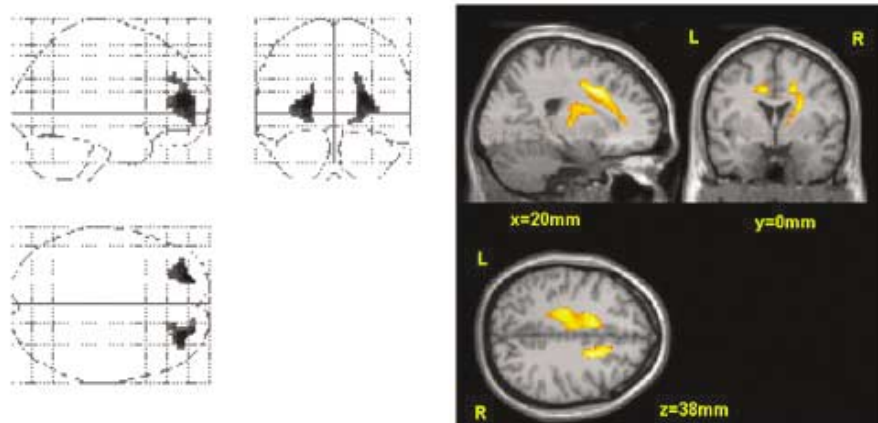


Figure 10.4 : Morphométrie statistique de la matière blanche (d'après Paillère et coll., 2001)

À gauche : comparaison voxel par voxel d'images IRM segmentées isolant la matière blanche chez 20 hommes témoins et 20 hommes ayant une schizophrénie à début précoce ; différences significatives pour la matière blanche frontale. À droite : substance blanche : régions où il existe une relation entre le signal de matière blanche et l'intensité des symptômes schizophréniques déficitaires

neurodégénératives de ces anomalies et pour favoriser les hypothèses neuro-développementales, puisque les modifications structurales, observées dès le début des troubles, précèdent vraisemblablement ceux-ci. Ainsi, la schizophrénie apparaît comme un trouble multifactoriel associé à une perturbation du développement cérébral.

Cette perturbation du développement est objectivée au mieux dans les études longitudinales de l'anatomie, réalisées au long de l'adolescence, de jeunes patients ayant une schizophrénie débutant précocement, dans l'enfance ou dans l'adolescence. L'équipe de Rapoport a ainsi pu examiner 15 patients dont les troubles avaient débuté vers l'âge de 12 ans. L'examen IRM a été effectué alors qu'ils avaient en moyenne 13 ans, puis 4 ans plus tard ; 34 adolescents témoins ont été étudiés de la même manière, à deux reprises, avec le même intervalle de temps. Les résultats présentés sur la figure 10.5 montrent clairement chez les patients une plus grande augmentation des volumes ventriculaires (Rapoport et coll., 1999).

Cette étude suggère que le processus pathologique est plus « agressif » durant l'adolescence chez les sujets débutant précocement les troubles. Par extension, cette étude suggère également que ces sujets pourraient être plus vulnérables durant la phase prépsychotique, mais il n'y a pas d'informations sur ce dernier point.

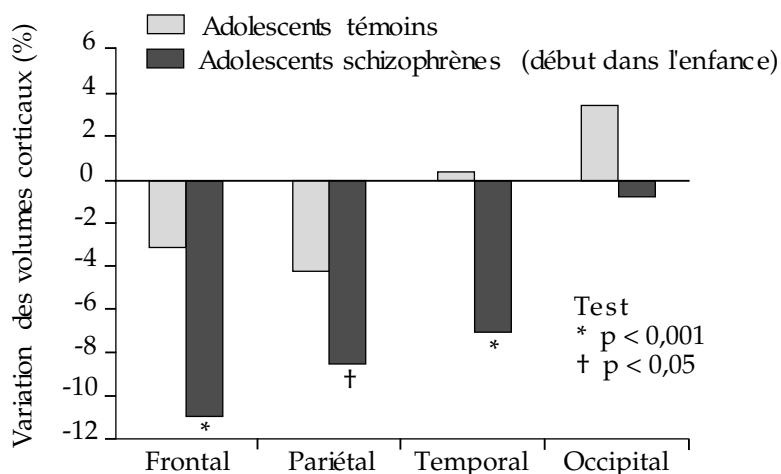


Figure 10.5 : Étude longitudinale par IRM des volumes de matière grise au niveau du cortex cérébral chez des adolescents schizophrènes à début précoce (d'après Rapoport et coll., 1999)

IRM morphologique et dépistage de la vulnérabilité

Les méthodes actuelles d'analyse des images IRM de la morphologie du cerveau permettent de localiser rapidement les modifications régionales de volume associées à un groupe pathologique et d'isoler les sujets les plus déviants par rapport à la moyenne, données qui pourront ensuite être rapprochées des autres informations cliniques, évolutives, paracliniques et génétiques.

Cette méthode pourrait clairement avoir un intérêt pour le dépistage de facteurs de risque ou de vulnérabilité à l'apparition de troubles schizophréniques. Une étude anglo-saxonne (Lawrie et coll., 1999) a mis en évidence une diminution du volume amygdalo-hippocampique gauche et du thalamus chez les sujets à risque de schizophrénie pour des raisons génétiques (apparentés de premier ou de second degré aux patients schizophrènes). Des résultats analogues ont été signalés chez des descendants de parents atteints de schizophrénie : réduction du volume de la région amygdalienne gauche et élargissement ventriculaire (Keshavan et coll., 1997).

Mais seules les études longitudinales par IRM permettront d'étudier les liens entre l'évolution des troubles et les structures corticales qui ont une spécialisation fonctionnelle mieux décrite. Ces études longitudinales des structures corticales ne sont pas encore disponibles, mais pourraient être assez aisément mises en œuvre dans notre pays. En effet, cette méthode est disponible, faisable, et autorise les analyses et comparaisons de groupes de plusieurs dizaines de sujets (jusqu'à 80 individus par groupe dans une étude récente). Les images pourraient être acquises dans des services différents et alimenter une banque de données centralisée accessible aux chercheurs sur Internet.

Spectroscopie par résonance magnétique

De faisabilité plus réduite du fait de la rareté des appareils et des équipes maîtrisant cette méthode, la recherche d'anomalies régionales par résonance magnétique spectroscopique pourrait cependant apporter à l'avenir des informations intéressantes. Par exemple, deux études anglo-saxonnes ont signalé des diminutions du rapport NAA/Cr (N-acétyl-aspartate sur créatine) dans les régions frontales médianes chez des adolescents schizophrènes ou chez des descendants de parents schizophrènes (Thomas et coll., 1998 ; Keshavan et coll., 1997). Le NAA est considéré comme un reflet de la densité neuronale, aussi ces résultats préliminaires pourraient traduire des altérations structurales des régions frontales médianes.

Imagerie du fonctionnement cérébral régional dans la schizophrénie

La possibilité de rechercher des covariations entre les symptômes et les activités mesurées a démontré que les différentes dimensions cliniques des psychoses schizophréniques correspondaient aux activités mesurées dans des ensembles différents de régions cérébrales (Liddle et coll., 1992).

La recherche en imagerie sur la schizophrénie a souvent eu recours aux techniques d'activation cérébrale, en étudiant les patients au cours d'activités mentales expérimentalement contrôlées.

Lors de l'étude des capacités d'augmentation des débits cérébraux frontaux chez des sujets effectuant le test (frontal) de Wisconsin, une équipe a comparé des schizophrènes à leur jumeau homozygote sain. Sur la figure 10.6, on observe que tous les schizophrènes avaient une augmentation des débits dans la région frontale inférieure à celle de leur jumeau (Berman et coll., 1992). Pour les auteurs, l'hypofrontalité peut être démontrée chez la plupart des schizophrènes au cours d'une activité mentale sollicitant les aires frontales, pourvu que les patients soient comparés à des témoins génétiquement identiques. Ces résultats suggèrent également que des facteurs non génétiques contribuent à l'hypofrontalité.

Des études récentes ont précisé les sous-régions frontales dont l'activation est altérée au cours de tâches, leurs liens avec l'effort intentionnel requis par l'exécution des tâches, ainsi que les sous-régions intervenant dans leur supervision. Par exemple, au cours d'une tâche de fluence verbale, Artiges et coll. (2000a) ont observé que les régions frontales gauches impliquées dans la production de langage étaient bien hypoactives chez des schizophrènes déficitaires, mais que des sous-régions frontales et pariétales de l'hémisphère droit impliquées dans l'effort intentionnel de recherche en mémoire étaient d'autant plus actives chez ces patients que leurs performances étaient dégradées. Dans cette étude, tout se passait comme si les patients ne parvenaient pas à focaliser les activations régionales vers les régions gauches classiquement sollicitées par la tâche linguistique, mais qu'ils utilisaient d'autres régions, comme pour compenser le déficit d'activation dans l'hémisphère dominant.

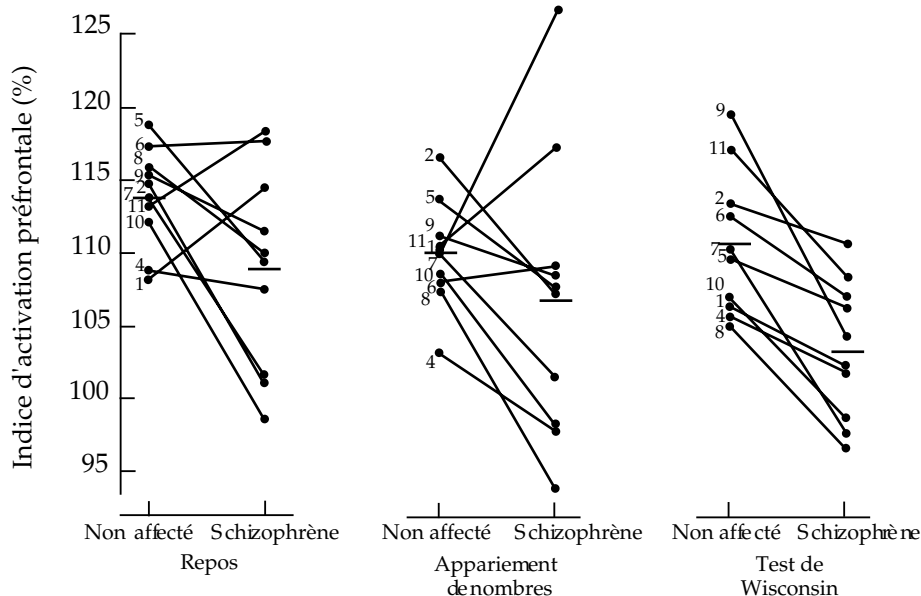


Figure 10.6 : Indices d'activation préfrontale observés chez des paires de jumeaux discordants pour le diagnostic de schizophrénie, au cours de trois tâches différentes : repos, appariement de nombres, test de Wisconsin (courtoisie K. Berman, NIH, Washington)

Au cours du test de Wisconsin, qui sollicite particulièrement les régions frontales, l'indice d'activation préfrontale du sujet schizophrène est toujours inférieur à celui de son jumeau

Ces résultats suggèrent l'hypothèse plus générale d'altérations des systèmes cérébraux régulant l'exécution normale de tâches cognitives.

Pour plusieurs équipes s'intéressant à la schizophrénie, les recherches utilisant des tâches cognitives et l'imagerie fonctionnelle se sont donc orientées vers les fonctions intervenant dans la supervision d'activités mentales, telles l'attention sélective ou la mémoire de travail.

Ainsi ont été démontrées des anomalies d'activation des régions cérébrales intervenant dans les procédures de contrôle exécutif en mémoire de travail, c'est-à-dire sur le système cognitif de capacité limitée supervisant le maintien temporaire et la manipulation de l'information au cours de tâches, notamment la région cingulaire antérieure, qui était dysfonctionnelle dans plusieurs études. L'une de ces études (figure 10.7, Artiges et coll., 2000b) portait sur la réalisation par différents sujets d'une tâche évaluant le contrôle exécutif en mémoire de travail. Il s'agissait de dire au hasard des chiffres compris entre un et dix, selon des rythmes de réponse de plus en plus rapides. Lorsque le rythme augmente, les sujets tendent à répéter les mêmes chiffres, car les capacités de supervision sont dépassées, et leurs réponses sont moins équiprobables. Le taux d'équiprobabilité des réponses mesure donc le contrôle exécutif. Les

activités du cingulum antérieur et du pariétal supérieur covariaient avec l'efficacité du contrôle de la tâche chez les témoins. Mais, chez les schizophrènes, la relation entre l'activation de ces régions et le taux d'équiprobabilité des réponses n'existait pas, reflétant la mauvaise efficacité du contrôle.

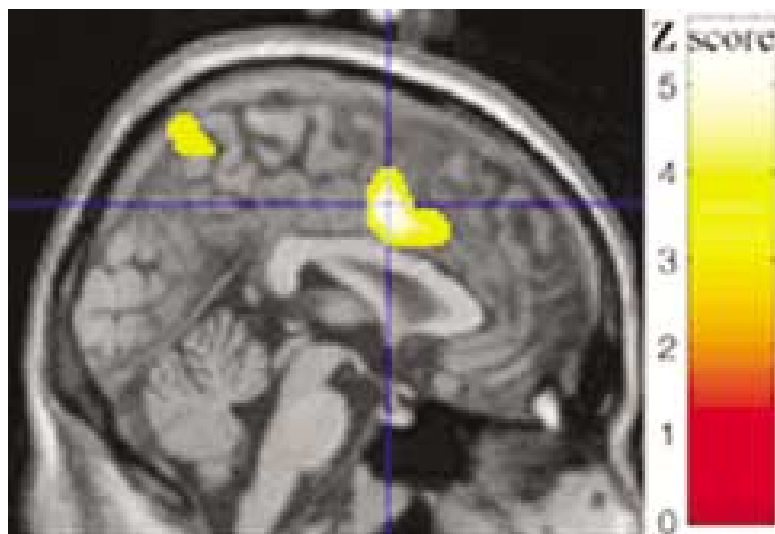


Figure 10.7 : Altération du contrôle d'une tâche : dysfonctionnement cingulaire antérosupérieur (d'après Artiges et coll., 2000b)

La figure montre une coupe sagittale illustrant la carte de probabilité statistique paramétrique pour les différences intergroupes (schizophrènes/témoins) concernant la covariation entre le taux d'équiprobabilité des réponses et l'activation régionale. Des différences intergroupes significatives sont observées dans le cingulum antérosupérieur et dans la région pariétale supérieure

On peut donc émettre l'hypothèse que le dysfonctionnement du cingulum antérieur pourrait altérer la régulation d'autres régions cérébrales et donc de différents comportements, et sous-tendre bien des aspects de la phénoménologie schizophrénique comme les troubles du cours de la pensée et du discours, le trouble formel de la pensée, le relâchement des associations et certaines hallucinations.

Bien sûr, ces constatations posent le problème de connaître la nature des altérations des systèmes de neurotransmission sous-tendant ces anomalies frontales et cingulaires. Les éléments de réponse sur ce sujet ne sauraient être que préliminaires. Plusieurs arguments indiquent néanmoins que l'homéostasie monoaminergique est probablement en cause ; en effet, des corrélations entre l'élévation des débits frontaux au cours du test de Wisconsin et les taux de métabolites de la dopamine et de la sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien ont été observées chez des schizophrènes (Weinberger et coll.,

1988). Surtout, le recours à des stimulations pharmacologiques par des agonistes catécholaminergiques démontre l'existence de particularités de la régulation des capacités d'activation cérébrale régionale chez des schizophrènes. Une « restauration » transitoire des capacités d'augmentation des débits sanguins du cortex préfrontal dorsolatéral, contemporaine d'une amélioration des performances des patients au test de Wisconsin, a été induite par l'administration d'amphétamines à des schizophrènes (Daniel et coll., 1991). Au repos, une absence d'augmentation du métabolisme frontal après injection d'apomorphine (un agoniste dopaminergique) a été constatée, contrairement aux résultats des sujets témoins (Cleghorn, 1990). Au cours d'une tâche cognitive, une hypoactivation du cortex cingulaire antérieur chez les patients était « corrigée » par l'apomorphine (Fletcher et coll., 1996).

À côté de la recherche d'altérations fonctionnelles des régions supervisant l'organisation des comportements, d'autres études ont directement porté sur les activations contemporaines de symptômes caractéristiques de la schizophrénie, comme les hallucinations.

Hallucinations schizophréniques et activité cérébrale

Une stratégie de recherche consiste à développer les techniques d'analyse d'acquisition et de traitement des images quantifiées pour dégager statistiquement les régions activées au moment même où les symptômes se produisent, sans avoir besoin d'émettre d'hypothèse *a priori* sur les régions impliquées. Grâce à une technique permettant de multiplier l'acquisition d'images en tomographie à positons chez le même sujet, il a été possible à une équipe de New York d'isoler les données enregistrées chez des schizophrènes ayant des hallucinations chroniques au moment même où celles-ci étaient perçues par le patient (Silbersweig et coll., 1995). Les noyaux gris centraux étaient activés quel que soit le type d'hallucination, mais les régions corticales associatives activées variaient en fonction de la modalité auditive ou visuelle des phénomènes hallucinatoires. Ce travail a également montré qu'une détection quantifiable des zones cérébrales activées était désormais possible à un niveau individuel, permettant leur rapprochement des caractéristiques de la symptomatologie du patient.

La détermination individuelle des régions activées au cours des hallucinations a également été possible grâce à l'IRM fonctionnelle. Un patient schizophrène a été examiné pendant qu'il écoutait un texte, ou pendant qu'il entendait des voix (qu'il signalait en levant l'index). Lors des hallucinations, les régions thalamiques et temporales moyennes étaient activées. Certaines activations temporales étaient communes aux deux conditions, suggérant que les hallucinations auditivo-verbales partagent des régions communes avec la perception d'un discours externe (Woodruff et coll., 1995). Les régions cérébrales activées lors de cette expérience sont montrées sur la figure 10.8.

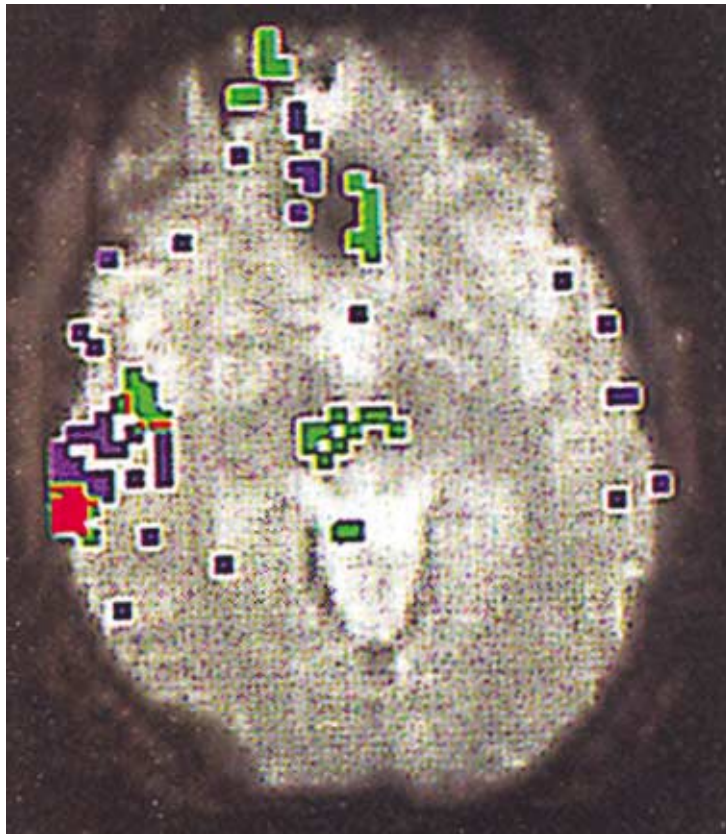


Figure 10.8 : Identification par IRM fonctionnelle des régions cérébrales actives au cours des hallucinations auditives chez un patient schizophrène (d'après Woodruff et coll., 1995)

Lors de l'écoute d'un discours externe (bleu), des hallucinations auditives (vert) et dans les deux conditions (rouge)

La possibilité de suivre un patient en répétant les mesures d'IRM fonctionnelle lorsqu'il était non traité et non halluciné, traité, non halluciné, halluciné et non traité, et enfin halluciné et traité, a permis à David et coll. (1996) de conclure que des stimuli auditifs extérieurs induisaient des activations des régions temporales bien inférieures lorsque le patient entendait ses « propres voix ». Comme si les stimuli auditifs externes entraient en « compétition » avec les hallucinations auditives.

Vers un modèle cérébro-développemental des troubles schizophréniques

En définitive, les résultats acquis jusqu'à présent démontrent clairement l'existence des modifications de la morphologie et de l'activité cérébrales régionales au cours des schizophrénies. Les études du métabolisme régional et de l'anatomie, malgré leurs limitations, montrent que plusieurs régions cérébrales sont

concernées, avec une réduction du métabolisme frontal, une modification du métabolisme des cortex associatifs postérieurs, c'est-à-dire pariétaux et temporaux, et une réduction des volumes de matière grise surtout dans des régions temporales et insulaires de l'hémisphère dominant. De plus, les capacités d'activation de régions fronto-pariétales sont altérées lors de tâches de production de langage, et dans des régions fronto-cingulo-pariétales lors de tâches sollicitant la supervision et la sélection de réponses. Ainsi, dans la schizophrénie, qui est une affection débutant chez l'adolescent, les activités anormales ont été mesurées dans les cortex associatifs de haut ordre, antérieurs et postérieurs.

Ces résultats orientent vers les régions dont la maturation est tardive, et qui sont le support de fonctions cognitives altérées chez les schizophrènes, cette altération favorisant l'apparition de certains symptômes. Les régions composant le cortex associatif hétéromodal, présentées sur la figure 10.9, remplissent ces deux conditions.

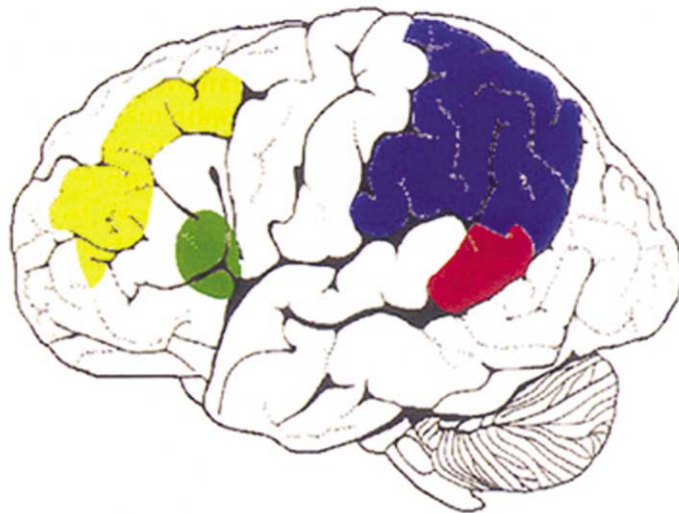


Figure 10.9 : Vue latérale de l'hémisphère gauche montrant la localisation des régions du cortex associatif hétéromodal

Cortex dorsolatéral préfrontal (en jaune) ; lobe pariétal inférieur (en bleu) ; planum temporaire (en rouge). L'aire de Broca, qui est plutôt un cortex associatif impliqué dans le langage, est en vert

Le cortex associatif hétéromodal comprend plusieurs aires associatives interconnectées : des parties du cortex préfrontal latéral, du cortex frontal médian, du cortex cingulaire, du gyrus temporal supérieur, et du lobe pariétal inférieur. Chacune de ces régions reçoit des afférences de modalités sensorielles et motrices multiples, et chacune de ces régions est richement interconnectée

avec les autres par des réseaux de neurones distribués en parallèle. Les régions du cortex hétéromodal sont impliquées dans les fonctions intégratives supérieures, comme l'attention, le langage, la mémoire de travail et les fonctions exécutives. Ces régions corticales hétéromodales augmenteraient de taille et de complexité avec le développement phylogénétique et atteignent un haut degré d'élaboration dans l'espèce humaine. Certaines parties du cortex hétéromodal sont asymétriques chez l'humain, comme l'aire de Broca et celle de Wernicke, ce qui reflète la spécialisation hémisphérique gauche pour le langage. Enfin, le développement du cortex hétéromodal est plus tardif que celui des autres régions cérébrales, et pourrait ne s'achever qu'à l'adolescence ou chez le jeune adulte.

L'hypothèse d'un trouble de la maturation du cortex associatif hétéromodal dans la schizophrénie soulève plusieurs questions pour son exploration par l'imagerie cérébrale. D'abord, les études disponibles ayant surtout été réalisées chez des patients adultes, il est essentiel de les effectuer lors de la phase initiale des troubles, c'est-à-dire chez des patients adolescents. Ensuite, les sous-régions du cortex associatif hétéromodal et leurs interrelations devraient être étudiées longitudinalement. Cette hypothèse ne préjuge pas de l'influence respective de facteurs génétiques ou environnementaux.

Les pistes ouvertes par l'imagerie cérébrale dans la schizophrénie soulignent que l'inférence de causalité en termes de « maladie » n'est pas nécessairement l'objectif principal de ces recherches en imagerie fonctionnelle. Il importe moins de savoir si tel ou tel ensemble de régions « explique la schizophrénie », que de décrire la ou les régions dont l'activité module une fonction cognitive élémentaire dont l'altération est liée à la phénoménologie schizophrénique. Les recherches thérapeutiques pourront ainsi s'orienter vers la modification de l'activité de ces structures. Il pourrait s'agir d'évaluer des effets pharmacologiques et de certaines formes de psychothérapies, mais également celui de nouvelles méthodes comme la stimulation magnétique transcrânienne, qui commencent à peine à être étudiées dans la schizophrénie, avec des résultats encourageants.

Psychopharmacologie in vivo des antipsychotiques

L'étude des interactions entre les médicaments psychotropes et leurs récepteurs est réalisée chez l'adulte et utilise la tomographie par émission de positons.

Il ne paraît pas nécessaire de les effectuer chez des mineurs, mais certaines des informations obtenues chez les adultes, concernant par exemple les posologies utiles, peuvent être applicables à l'adolescent, soulignant la nécessité de développer la diffusion des connaissances acquises et leur enseignement.

Par exemple, des informations ont été acquises sur le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 corticaux ou striataux en comparant un neuroleptique classique à des neuroleptiques atypiques. Les patients recevaient en chronique (*steady-state*) l'intervalle de doses recommandées antipsychotiques pour

l'halopéridol, ou pour la rispéridone, la clozapine, l'amisulpride et l'olanzapine. Le principal résultat était que toutes les molécules induisaient un blocage marqué des récepteurs dopaminergiques D2 dans les régions extrastriales, alors que les nouveaux neuroleptiques atypiques induisaient un blocage striatal moins important que le neuroleptique classique. Il pourrait s'agir là d'un mécanisme rendant compte de la moindre incidence d'effets indésirables moteurs (syndromes parkinsoniens) avec les neuroleptiques atypiques (Xiberas et coll., 2001).

Interactions cognitivo-affectives

Les perturbations émotionnelles font partie intégrante de la majorité des affections psychiatriques. Les émotions sont toujours présentes dans les indices que le psychiatre doit prendre en compte pour établir un diagnostic et élaborer un traitement, que cela soit par leur trop grande intensité (anxiété du névrosé, douleur morale du déprimé, peur aiguë du traumatisé, flash du toxicomane...), par leur durée anormale (dépression, élation du maniaque), par leur inadéquation apparente à la situation ou au reste du contenu psychique (dissociation schizophrénique, certaines névroses...) ou encore par leur absence (émoussement affectif, froideur de certains schizophrènes...). D'ailleurs, plusieurs classes de traitements proposés aux patients modifient leur capacité à éprouver des émotions (anxiolytiques, neuroleptiques, antidépresseurs...).

Les émotions ou affects, phénomènes subjectifs, ont longtemps été difficiles à évaluer par une approche scientifique. Pourtant, nos sensations émotionnelles reflètent notre capacité à percevoir subjectivement certains états du système nerveux central. Les affects ont des effets majeurs dans le cerveau (qui se traduisent par exemple par des effets importants sur des fonctions comme la mémoire, l'attention et la perception), mais un sujet longtemps peu exploré est la manière dont ils sont éprouvés, et leur substrat neural. Bien que les contenus des processus cognitifs et émotionnels diffèrent, il n'y a actuellement pas d'arguments pour penser que la nature des processus neuraux sous-tendant les opérations cognitives soit fondamentalement différente de celle sous-tendant les affects.

Jusqu'à récemment, les investigateurs des phénomènes émotionnels n'avaient pas beaucoup d'alternatives à l'étude des modèles animaux et aux explorations périphériques, et étudiaient les différents événements qui déclenchent ou modulent nos émotions, par exemple les expressions faciales ou les changements comportementaux qui les accompagnent, ou les organes et les liquides périphériques (conductance cutanée, dosages sanguins ou urinaires...).

Cependant, ces dernières années, des séries de travaux ont modifié cette situation. Des exemples de ce renouveau sont fournis par les recherches de plusieurs groupes. Ce domaine de recherche s'appuie sur des méthodes validées d'investigation des comportements dans leurs rapports avec le système

nerveux central. Ces méthodes sont souvent issues des sciences cognitives ou des neurosciences (tests neuropsychologiques ou cognitifs recherchant des dissociations, approches par soustraction, imagerie neurofonctionnelle, études de lésions, méthodes de traçage neuronal...) qui ont été appliquées à l'étude des émotions. Ces méthodes devraient favoriser la recherche des différentes composantes élémentaires des émotions et de leurs substrats neuraux. Elles devraient permettre de les comparer aux opérations cognitives, de préciser leurs caractéristiques propres et les interactions entre processus cognitifs et émotionnels.

La modélisation des bases cérébrales des émotions est transformée par l'imagerie cérébrale fonctionnelle qui en permet l'investigation chez des sujets non cérébrolésés, et commence à appréhender leurs relations avec les facteurs de personnalité qui sont des facteurs de vulnérabilité aux symptômes psychopathologiques.

D'après une méta-analyse (Berthoz et coll., 2002a) et l'étude réalisée par Berthoz et coll. (2002b), le complexe cingulaire antérieur et préfrontal médian apparaît comme une structure « amodale » essentielle dans l'intégration des émotions. En effet, il est impliqué dans pratiquement toutes les conditions émotionnelles. Ces résultats confirment le rôle du cingulum dans le contrôle émotionnel.

Ces constatations invitent à la spéculation. Il y a toujours une forme d'attention portée à des émotions fondamentales comme le dégoût ou la peur, mais elle n'est pas de même nature que lors de sentiments élaborés comme la tristesse, par exemple, qui met en jeu des représentations mentales plus complexes. Le complexe cingulaire antérieur et préfrontal médian est un élément essentiel d'un réseau intervenant dans la mise en œuvre des phénomènes attentionnels, la partie antérieure, rostrale, du cingulum étant considérée comme davantage « émotionnelle », et la partie supérieure comme plus « cognitive » (Bush et coll., 2000). L'implication du cingulum dans des fonctions non émotionnelles, comme la détection d'erreurs ou d'interférences, par exemple, suggère que les informations émotionnelles peuvent partager les voies de traitement d'autres types d'information (les émotions sont en ce sens des informations comme les autres). Mais c'est également au niveau de telles régions communes, « amodales », que des « ponts » pourraient s'établir avec les réseaux purement cognitifs de traitement de l'information (par exemple la résolution de problèmes, la planification...), et ainsi interagir avec, voire colorer, l'extraction et le traitement des informations cognitives.

Par conséquent, une spéculation raisonnable est que la région cingulaire et médio-frontale intervient pour sélectionner les conflits émotionnels, par analogie avec son implication dans la sélection de réponses non affectives. L'orientation de l'attention durant l'enfance peut être un moyen utilisé par les parents pour distraire leurs enfants de l'expression d'une détresse. Le contrôle du sentiment de détresse durant la petite enfance est essentiel, et les parents

faire lui-même. Il est possible que les régions du cerveau qui contrôlent les émotions durant l'enfance partagent des fonctions intervenant dans le traitement d'informations non émotionnelles, utilisées lors de tâches plus « cognitives ». En ce sens, le développement cérébral dans le domaine affectif pourrait être intimement lié à la qualité de l'acquisition des habiletés cognitives, voire à la manière dont différentes régions cérébrales mettent en place les systèmes de régulation de leurs interactions.

Trouble attentionnel et hyperactivité de l'enfant

Dans le trouble attentionnel avec hyperactivité de l'enfant, les données récentes de l'imagerie fonctionnelle orientent vers un ensemble de régions classiquement impliquées dans l'« attention » : les noyaux caudés, le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur. Des groupes d'enfants, ou d'adolescents, ont été étudiés en IRM fonctionnelle au cours de tâches attentionnelles nécessitant généralement de focaliser l'attention et de différer ou d'inhiber une réponse (par exemple, le test *go-no-go*). Ce sont essentiellement des déficits d'activation de ces régions qui ont été observés au cours de tels tests (Vaidya et coll., 1998 ; Bush et coll., 1999 ; Rubia et coll., 1999 ; Schweitzer et coll., 2000). L'étude de Vaidya et coll. (1998) est intéressante car elle a montré que les modifications de l'activation des régions frontostriatales au cours du test d'inhibition variaient en fonction de l'administration de méthylphédate (psychostimulant). En particulier, l'activation du noyau caudé augmentait sous ce traitement parfois utilisé avec succès dans le trouble attentionnel avec hyperactivité de l'enfant. Là encore, à côté de la prise en compte de facteurs psychologiques (histoire familiale, contexte social...), l'investigation des différentes composantes des processus cognitifs sous-tendant l'« attention », et de leurs bases neurales, est une voie intéressante pour une meilleure compréhension de ces troubles et une avancée dans leur traitement.

Syndrome de Gilles de la Tourette

Cette pathologie débutant dans l'enfance constitue un exemple de trouble de la volition, puisqu'elle se caractérise par des tics (vocalisations, mots, gestes) se produisant contre la volonté du patient. Récemment les régions actives pendant les tics ont été objectivées en tomographie à positon utilisant la technique de l'eau marquée injectée de façon répétée, pour évaluer les débits sanguins cérébraux régionaux (Stern et coll., 2000). D'après cette étude, une activité prédominante des régions de Broca et des aires motrices correspondrait à la modalité dans laquelle les tics s'extérioriseraient. L'activation des régions striales a aussi été détectée. Ces régions sont traditionnellement impliquées dans les modèles de syndrome de Gilles de la Tourette et ont été

associées à la sélection, la préparation et l'initiation de répertoires de comportements. L'activation des régions cingulaires prémotrices et motrices supplémentaires était également présente. Ces régions ont été impliquées dans les comportements volontaires et conscients.

Cette étude démontre donc l'intérêt de l'acquisition de telles informations dans un trouble à début infanto-juvénile. En effet, les recherches de thérapeutiques plus spécifiques pourront s'orienter vers la modification de l'activité d'ensemble de régions précisément impliquées dans la survenue des symptômes.

Trouble obsessionnel compulsif

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) peuvent relever d'une étiologie organique ou être purement fonctionnels.

La recherche d'une organicité dans les TOC repose notamment sur la fixité du trouble, ainsi que sur l'existence de ces symptômes au cours d'affections neurologiques, telles les états postencéphaliques traumatiques ou toxiques, les chorées, les gliomes frontaux ou la nécrose pallidale bilatérale (Laplaine et coll., 1982), voire le syndrome de Gilles de la Tourette. D'autres cas similaires ont été enregistrés en TEP : un hypométabolisme frontal bilatéral a été mis en évidence (Laplaine et coll., 1989). Plus récemment, des symptômes obsessionnels-compulsifs ont été associés aux manifestations immunes post-infections streptococciques : un syndrome pédiatrique a été individualisé, le PANDAS (*Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) (Allen et coll., 1995). Il s'agirait d'une immunité croisée avec présence, chez des sujets vulnérables, d'anticorps antistreptococciques reconnaissant aussi des autoantigènes portés par les noyaux caudés (Perlmutter et coll., 1999).

Les recherches fondées sur l'étude des TOC associés à une pathologie organique et les données de la neuropsychologie et de la psychochirurgie aboutissent à des hypothèses physiopathologiques portant sur un dysfonctionnement du « circuit cortico-striato-thalamo-cortical » (Baxter et coll., 1996). Ce circuit impliquerait le cortex orbito-frontal qui, une fois activé, activerait les noyaux caudés, qui, à leur tour, inhiberaient le pallidum, inhibiteur du thalamus, qui activerait en retour le cortex orbito-frontal. Il y aurait ainsi une sorte d'auto-renforcement de l'activité de ce circuit pouvant être rapproché de la répétitivité et de la chronicité des symptômes.

Imagerie anatomique

510 Plusieurs groupes s'intéressent de près depuis la fin des années quatre-vingt-dix aux sujets présentant un TOC à début infanto-juvénile. Ils postulent qu'un

éventuel trouble neuro-développemental serait plus facile à déceler dans des formes précoces et que certains sous-groupes de patients sont mieux individualisés à ces âges.

Deux groupes se sont intéressés aux enfants présentant un TOC associé à une infection streptococcique. Giedd et coll (2000) ont étudié 34 enfants présentant un TOC et/ou des tics, fortement suspectés de succéder à une infection streptococcique, qu'ils ont comparés à 84 témoins sains. Ils observent chez les patients une augmentation de volume des noyaux caudés, des putamens et des globus pallidus compatible avec l'hypothèse auto-immune du PANDAS. Peterson et coll. (2000) retrouvent également dans les TOC l'association entre des titres élevés d'anticorps antistreptococciques et l'augmentation du volume des noyaux gris centraux.

Des anomalies anatomiques du thalamus ont également été observées récemment dans un groupe de 28 enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans et présentant un TOC, (Gilbert et coll., 2000). Ce groupe, chez lequel des images IRM de l'anatomie cérébrale ont été obtenues à un moment relativement proche du début des troubles obsessionnels-compulsifs, se caractérisait par une augmentation de la taille des régions thalamiques par comparaison à des témoins appariés pour l'âge et le sexe. Les patients n'avaient jamais reçu de traitement et ont été réexaminés après douze semaines de traitement par un antidépresseur inhibant spécifiquement la recapture de la sérotonine (paroxétine). La moitié des patients n'a pas reçu de médicament. Les volumes thalamiques avaient diminué uniquement chez les patients traités par paroxétine. Or le thalamus est une structure richement innervée par les fibres sérotoninergiques qui interviennent dans son développement.

Imagerie fonctionnelle

Des données intéressantes ont été rapportées ces dernières années en imagerie fonctionnelle dans le cadre des TOC, notamment au niveau des cortex orbito-frontal ou latéro-frontal et des noyaux caudés, plus rarement du thalamus, de la région cingulaire et du lobe temporal. La majorité des études fonctionnelles du TOC ont été réalisées en TEP et suggèrent un dysfonctionnement du lobe frontal et des noyaux gris (Nordahl et coll., 1989 ; Swedo et coll., 1989 ; Martinot et coll., 1990 ; Swedo et coll., 1992).

Sous traitement (clomipramine, fluoxétine, thérapie comportementale), les études américaines retrouvent généralement une normalisation d'un hypermétabolisme orbito-frontal et caudé chez les répondeurs (Benkelfat et coll., 1990 ; Hoehn-Saric et coll., 1991 ; Baxter et coll., 1992 ; Saxena et coll., 1999). Cette baisse au niveau caudé serait corrélée à une amélioration chez les répondeurs (Benkelfat et coll., 1990). En outre, l'augmentation de métabolisme au niveau orbito-frontal et des noyaux caudés serait un marqueur d'état, réversible après amélioration clinique, quel que soit le type de thérapeutique utilisée.

Cependant, d'autres auteurs ont observé des diminutions de l'activité métabolique des régions frontales latérales inversement corrélées à la capacité des sujets à résister à des interférences au cours d'un test d'attention sélective (test de Stroop) (Martinot et coll., 1990). Cette situation expérimentale présente des analogies avec l'affaiblissement de la résistance que les patients opposent aux représentations obsédantes.

Dans la mesure où deux types de modifications (hypo- ou hypermétabolisme dans des régions frontales et dans les noyaux gris) ont été observés par les différentes équipes, Insel (1992) a effectué une relecture de ces résultats et propose de centrer les recherches sur certaines particularités des phénomènes obsessionnels-compulsifs, particularités souvent prises en considération lors de certaines thérapies comportementales, et susceptibles de mieux rendre compte des modifications du fonctionnement cérébral observées. Il propose de considérer non pas les hypothétiques liens entre symptômes et régions cérébrales, mais plutôt de mettre en relation l'activité cérébrale dans ces régions fronto-sous-corticales et la capacité des patients à résister et à chasser de la conscience les représentations intrusives, et à se concentrer sur d'autres types d'activités mentales. Baxter et coll. (figure 10.10) ont dans ce sens développé une modélisation des troubles obsessionnels-compulsifs.

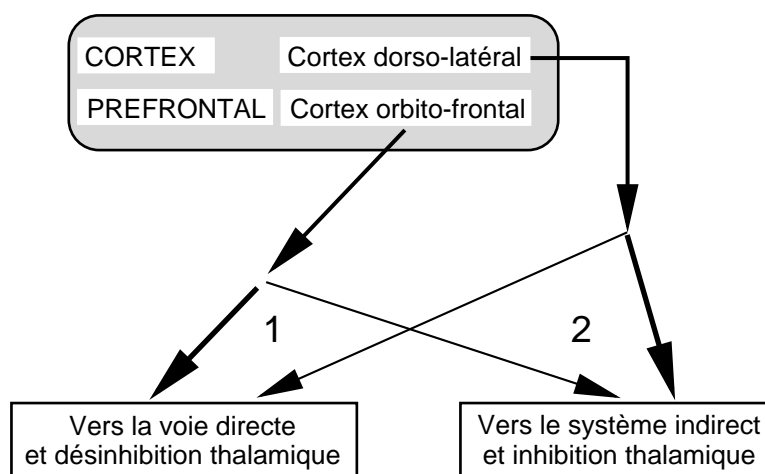


Figure 10.10 : Modèle reliant l'activité cérébrale des régions cortico-sous-corticales et les capacités des patients à résister à des symptômes obsessionnels compulsifs (d'après Baxter et coll., 1996)

Selon ce modèle simplifié, les efférences neurales provenant du cortex orbito-frontal activeraient préférentiellement le circuit direct des noyaux gris centraux (1), alors que celles provenant du cortex préfrontal latéral activeraient préférentiellement le système indirect des noyaux gris centraux (2). Ainsi, une activation orbito-frontale, mais également une hypoactivation des efférences du cortex préfrontal agissent toutes deux en abaissant l'inhibition sur le thalamus

Les auteurs proposent un lien entre les hyperactivités fronto-sous-corticales et l'existence d'une lutte anxieuse et d'une tentative d'inhibition des phénomènes obsessionnels. Dans les cas d'hypométabolisme frontal, ces capacités de résistance et de lutte contre les interférences que sont les phénomènes obsessionnels seraient moins importantes, voire abolies. Ce dernier mécanisme rendrait également compte de l'existence de manifestations obsessionnelles compulsives comme celles signalées par Laplane et coll. (1989) dans les suites de lésions des noyaux gris, et qui étaient associées à une diminution du métabolisme de régions frontales.

Ces travaux ont donc le mérite de favoriser l'émergence de nouvelles hypothèses testables concernant le mode d'action des thérapeutiques, qu'elles soient pharmacologiques ou psychothérapeutiques (Brody et coll., 1998). À l'avenir, il paraît probable que l'IRM fonctionnelle sera l'examen de choix pour questionner ces différentes hypothèses, notamment chez l'adolescent. D'autre part, les données de plus en plus concordantes de la clinique devront être mieux prises en compte dans les études d'imagerie. Celles-ci indiquent clairement l'existence de sous-types de TOC et l'importance de certaines variables (âge de début des troubles, comorbidité neurologique et tics, TOC postinfection streptococcique, comorbidité anxieuse ou dépressive, antécédents familiaux, réponse thérapeutique...).

Anorexie mentale

Au cours de la phase de dénutrition accompagnant les épisodes d'anorexie mentale, des altérations de la morphologie cérébrale ont été signalées dès le début des années quatre-vingt (Sein et coll., 1981). Il s'agit essentiellement d'une augmentation du volume des ventricules cérébraux. Cet élargissement ventriculaire touche particulièrement le troisième ventricule, qui est proche des régions hypothalamiques impliquées dans les dérèglements hormonaux (aménorrhée...) contemporains des périodes anorexiques. Des élargissements des sillons corticaux ont également été signalés. Ces modifications morphologiques sont considérées comme la conséquence de la carence nutritionnelle, peut-être par le biais d'une diminution de la synthèse protéique. Elles ne sont pas expliquées par la seule déshydratation, puisqu'elles persistent après correction des carences hydro-électrolytiques (Golden et coll., 1996). Elles s'accompagnent d'une diminution de la consommation énergétique cérébrale globale, relativement marquée dans les régions pariétales (Delvenne et coll., 1999).

Les modifications morphologiques ont longtemps été considérées comme complètement réversibles sur une période moyenne de six mois à un an après le début de la renutrition. C'est pourquoi elles ont été nommées « pseudo-atrophies ». Cependant, les études initiales ont été réalisées soit avec des appareils d'imagerie ne permettant qu'une appréciation approximative de la matière grise (tomodensitométrie), soit une analyse non automatisée des

différents volumes cérébraux. Par ailleurs, l'influence de la chronicité de la condition anorectique n'a pas été étudiée.

Ainsi, il est probable que l'utilisation de techniques d'imagerie et d'analyse plus récentes de la morphologie cérébrale amène à reconsidérer le caractère de complète réversibilité des atrophies cérébrales constatées chez certaines patientes anorexiques. Par exemple, une équipe a récemment signalé la persistance d'un déficit de matière grise chez des anorexiques, après reprise de poids (Lambe et coll., 1997), et l'étude *postmortem* d'un cas d'anorexie d'issue fatale a montré une diminution du nombre d'épines neuronales et de la longueur des dendrites dans les lobes frontaux (Schönheit et coll., 1996). L'influence de la persistance d'anomalies cérébrales morphologiques et fonctionnelles sur le fonctionnement cognitif et sur le pronostic ultérieurs des patients est complètement inconnue.

Ces éléments justifient donc au moins un examen de la morphologie cérébrale au début des troubles anorexiques, si la dénutrition est importante et rapide, ainsi qu'au cours du bilan et du diagnostic différentiel, puisque certaines pathologies organiques de la région hypothalamo-hypophysaire (par exemple cranopharyngiomes) peuvent se révéler par des troubles alimentaires.

En conclusion, les interactions de plusieurs pathologies psychiatriques avec le développement et la maturation cérébrale semblent extrêmement probables, et l'imagerie est une clef pour les comprendre *in vivo*, de manière non invasive.

Les affections pour lesquelles un apport de la recherche en imagerie cérébrale est prévisible dès à présent concernent plusieurs affections psychiatriques. Dans certaines pathologies fréquentes, la recherche devrait concerner la validité d'une demande plus systématique d'IRM anatomiques ayant une visée de diagnostic différentiel ou de bilan des conséquences du trouble. Il s'agit des cas de retards mentaux, de la dyslexie, de l'autisme, des épilepsies temporales, des épisodes psychotiques résistants aux traitements usuels, des états confusionnels persistants, des troubles alimentaires (anorexie) au-delà d'une certaine gravité de la dénutrition, de certains types de toxicomanies de l'adolescent.

Une recherche plus physiopathologique pourrait concerner les techniques d'imagerie anatomo-fonctionnelle dans plusieurs troubles. Les affections psychotiques (schizophrénies) ou dépressives sont déjà en cours d'exploration par l'imagerie anatomo-fonctionnelle chez l'adulte, mais ces affections se constituent souvent chez le grand enfant ou l'adolescent ; or il existe très peu de travaux sur ces troubles au moment de leur installation chez le jeune. L'étude des altérations ou des déviations de la maturation cérébrale régionale au cours de ces troubles est une étape indispensable à la connaissance de leur physiopathologie.

De plus, des modifications du fonctionnement cérébral et des altérations des fonctions cognitives ont été mises en évidence dans l'autisme, certains troubles anxieux, comme le trouble obsessionnel-compulsif, ou encore dans des troubles attentionnels de l'enfant. L'approfondissement des connaissances concernant la mise en place et la maturation physiologique de certains systèmes neuro-cognitifs devrait contribuer à la recherche des mécanismes sous-tendant les déviations de certains comportements, plutôt qu'à expliciter un diagnostic. En ce sens, l'imagerie est susceptible de mettre en évidence des facteurs de vulnérabilité aux affections psychiatriques.

Une étape cruciale a été franchie récemment lorsque les développements informatiques ont permis de comparer quantitativement les données d'imagerie d'un individu à celles d'un groupe. L'organisation de collections d'images digitalisées, obtenues au cours de la maturation cérébrale de sujets pathologiques, est techniquement réalisable et conférerait une validité diagnostique aux comparaisons effectuées. Cette approche vaut pour l'autisme, le retard mental et tous les troubles mentaux neurodéveloppementaux.

Enfin, l'évaluation longitudinale des modifications constatées en imagerie et de leur évolution sous traitement peut constituer un moyen objectif d'évaluation des thérapeutiques utilisées. Des thérapeutiques plus spécifiques d'ensembles, ou de réseaux, de régions cérébrales pourraient ainsi être recherchées. Ces efforts de recherche se situent donc à un niveau tout à fait complémentaire des approches visant à mieux situer les troubles psychopathologiques dans l'histoire et l'environnement des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELL FKM, ASHBURNER J, PASSINGHAM R, FRISTON K et coll. The neuroanatomy of autism : a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport*, 1999, **10** : 1647-51
- ALLEN AJ, LEONARD HL, SWEDO SE. Case study : a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric ocd with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 307-311
- ALLISON T, PUCE A, MCCARTHY G. Social perception from visual cues : role of the sts region. *Trends Cogn Sci* 2000, **4** : 267-278
- ARTIGES E, MARTINOT JL, VERDYS M, ATTAR-LEVY D, MAZOYER B et coll. Altered hemispheric functional dominance during word generation in negative schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2000a, **26** : 711-723
- ARTIGES E, SALAMÉ P, RECASENS C, POLINE JB, ATTAR-LEVY D et coll. Working memory control component in patients with schizophrenia : a pet study with random generation task. *Am J Psychiatr*, 2000b, **157** : 1517-9
- BARON-COHEN S, RING HA, WHEELWRIGHT S, BULLMORE ET, BRAMMER MJ et coll. Social intelligence in the normal and autistic brain : an fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 1891-8

BAXTER LR, SCHWARTZ JM, BERGMAN KS, SZUBA MP, GUZE BH et coll. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1992, **49** : 681-689

BAXTER L, SAXENA S, BRODY AL, ACKERMANN RF, COLGAN M et coll. Brain mediation of obsessive-compulsive disorder symptoms : evidence from functional brain imaging studies in the human and nonhuman primate. *Sem Clin Neuropsychiat* 1996 : 32-47

BENKELFAT C, NORDAHL TE, SEMPLE WE, KING AC, MURPHY DL et coll. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1990, **47** : 840-848

BERMAN KF, TORREY F, DANIEL DG, WEINBERGER DR. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1992, **49** : 927-934

BERTHOZ S, LE CLECH G, BLAIR RJR, MARTINOT JL. Émotions : de la neuropsychologie à l'imagerie fonctionnelle. *Neurosciences et Psychiatrie* 2002a, sous presse

BERTHOZ S, ARTIGES E, VAN DE MOORTELE PF, POLINE JB, ROUQUETTE S et coll. Effect of impaired recognition and expression of emotions on frontocingulate cortices : an fMRI study of men with alexithymia. *Am J Psychiatry* 2002b, **159** : 961-967

BOLTON PF, GRIFFITHS PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997, **349** : 392-5

BRODY A, SAXENA S, SCHWARTZ J, STOESSEL P, MAIDMENT K et coll. Fdg-pet predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998, **84** : 1-6

BUSH G, LUU P, POSNER M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000, **4** : 215-222

BUSH G, FRAZIER JA, RAUCH SL, SEIDMAN LJ, WHALEN PJ et coll. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 1542-52

CHIRON C, RAYNAUD C, MAZIERE B, ZILBOVICIUS M, LAFLAMME L et coll. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 1992, **33** : 696-703

CHUGANI HT, MAZZIOTTA JC, ENGEL J JR, PHELPS ME. The lennox-gastaut syndrome : metabolic subtypes determined by 2-deoxy-2[18f]fluoro-d-glucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1987a, **1** : 4-13

CHUGANI HT, PHELPS ME, MAZZIOTTA JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987b, **22** : 487-97

CHUGANI HT, MULLER RA, CHUGANI DC. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev* 1996, **18** : 347-56

CLEGHORN JM, KAPLAN RD, SZECHTMAN B, SZECHTMAN H, BROWN GM. Neuroleptic drug effects on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 1990, **3** : 211-9

COURCHESNE E, YEUNG-COURCHESNE R, PRESS GA, HESSELINK JR, JERNIGAN TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules vi and vii in autism. *New Engl J Med* 1988, **21** : 1349-54

- COYLE JT, OSTER-GRANITE ML, GEARHART JD. The neurobiologic consequences of down syndrome. *Brain Res Bull* 1986, **16** : 773-87
- CRITCHLEY HD, DALY EM, BULLMORE ET, WILLIAMS SC, VAN AMELSVOORT T et coll. The functional neuroanatomy of social behaviour : changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000, **123** : 2203-12
- DANIEL DG, WEINBERGER DR, JOWES DW, ZIGUN JR, COPPOLA R et coll. The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J neurosci* 1991, **11** : 1907-1917
- DAVID AS, WOODRUFF PWR, HOWWARD R, MELLERS JD, BRAMMER M et coll. Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport* 1996, **7** : 932-936
- DELVENNE V, GOLDMAN S, DEMAERTELAER V, LOSTRA F. Brain glucose metabolism in eating disorders assessed by positron emission tomography. *Int J Eat Disord* 1999, **25** : 25-37
- FLETCHER PC, FRITH CD, GRASBY P, FRISTON KJ, DOLAN RJ. Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. *J Neuroscience* 1996, **16** : 7055-7062
- GAFFNEY GR, TSAI LY, KUPERMAN S, MINCHIN S. Cerebellar structure in autism. *Am J Dis Child* 1987, **12** : 1330-2
- GALDERISI S, VITA A, ROSSI A, STRATTA P, LEONARDI M et coll. Qualitative mri findings in patients with schizophrenia : a controlled study. *Psychiatry Res* 2000, **98** : 117-26
- GARBER HJ, RITVO ER. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autistic adults. *Am J Psychiatr* 1992, **149** : 245-7
- GARREAU B, BRUNEAU N, MARTINEAU J, ROUX S, ZILBOVICIUS M et coll. Infantile autism. functional examinations. *Soins Psychiatr* 1992, **140-141** : 17-20
- GHAZIYUDDIN M, TSAI LY, EILERS L, GHAZIYUDDIN N. Autism and herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 1992, **22** : 107-13
- GIEDD JN, RAPOPORT JL, GARVEY MA, PERLMUTTER S, SWEDO SE. Mri assessment of children with obsessive compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatr* 2000, **157** : 281-283
- GILBERT AR, MOORE GJ, KESHAVAN MS, PAULSON AD, NARULA V et coll. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 449-456
- GILLBERG C. Onset at age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. *J Autism Dev Disord* 1986, **16** : 369-75
- GOLDEN MH, ASHTARI M, KOHN MR, PATEL M, JACOBSON MS et coll. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr* 1996, **128** : 296-301
- HOEHN-SARIC R, PEARLSON GD, HARRIS GJ, MACHLIN SR, CAMARGO EE. Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 1243-1245

HYND GW, SEMRUD-CLIKEMAN M, LORYS AR, NOVEY ES, ELIOPULOS D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 1990, **47** : 919-26

INSEL TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 739-744

KESHAVAN MS, MONTROSE DM, PIERRI JN, DICK E, ROSENBERG D et coll. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia : preliminary studies. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psych* 1997, **21** : 1285-1295

KLEIMAN MD, NEFF S, ROSMAN NP. The brain in infantile autism : are posterior fossa structures abnormal ? *Neurology* 1992, **42** : 753-60

KLINGBERG T, HEDEHUS M, TEMPLE E, SALZ T, GABRIELI JD et coll. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability : evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 2000, **25** : 493-500

LAMBE EK, KATZMAN DK, MIKULIS DJ, KENNEDY SH, ZIPURSKI RB. Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 537-542

LAPLANE D, BAULAC M, PILLON B, PANAYOTOPOULOU-ACHIMASTOS I. Loss of psychic self-activation. Compulsive activity of obsessional type. Bilateral lenticular lesion (author's transl). *Rev Neurol* 1982, **138** : 137-41

LAPLANE D, LEVASSEUR M, PILLON B, DUBOIS B, BAULAC M et coll. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain* 1989, **112** : 699-725

LARSEN JP, HOIEN T, LUNDBERG I, ODEGAARD H. Mri evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain Lang* 1990, **39** : 289-301

LAWRIE SM, WHALLEY H, KESTELMAN JN, ABUKMEIL SS, BYRNE M et coll. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 1999, **353** : 30-34

LIDDLE PF, FRISTON KJ, FRITH CD, HIRSCH T, JONES T et coll. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiat* 1992, **160** : 179-186

LUXENBERG JS, SWEDO SE, FLAMENT MF, FRIEDLAND RP, RAPOPORT J et coll. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 1089-1093

MANES F, PIVEN J, VRANCIC D, NANCLARES V, PLEBST C et coll. An mri study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999, **11** : 470-4

MARTINOT JL, ALLILAIRE JF, MAZOYER BM, HANTOUCHE E, HURET JD et coll. Obsessive-compulsive disorder : a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Act Psychiat Scand* 1990, **82** : 233-242

MURAKAMI JW, COURCHESNE E, HAAS RH, PRESS GA, YEUNG-COURCHESNE R. Cerebellar and cerebral abnormalities in Rhetts syndrome : a quantitative MR analysis. *Am J Roentgenol* 1992, **159** : 177-83

- NORDAHL TE, BENKELFAT C, SEMPLE WE, GROSS M, KING AC, COHEN RM. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol* 1989, **2** : 23-28
- OHNISHI T, MATSUDA H, HASHIMOTO T, KUNIHITO T, NISHIKAWA M et coll. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000, **123** : 1838-44
- PAILLERE-MARTINOT M, CACLIN A, ARTIGES E, POLINE JB, JOLIOT M et coll. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2001, **50** : 19-26
- PERLMUTTER SJ, LEITMAN SF, GARVEY MA, HAMBURGER S, FELDMAN E et coll. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorders in childhood. *Lancet* 1999, **354** : 1153-1158
- PETERSON BS, LECKMAN J, TUCKER D, SCAHILL L, STAIB L et coll. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 364-372
- PIVEN J, NEHME E, SIMON J, BARTA P, PEARLSON G et coll. Magnetic resonance imaging in autism : measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry* 1992, **31** : 491-504
- PIVEN J, SALIBA K, BAILEY J, ARNDT S. An MRI study of autism : the cerebellum revisited. *Neurology* 1997, **49** : 546-51
- RAPOPORT JL, GIEDD JN, BLUMENTHAL J, HAMBURGER S, JEFFRIES N et coll. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia : longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 649-654
- RING HA, BARON-COHEN S, WHEELWRIGHT S, WILLIAMS SC, BRAMMER M et coll. Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism : a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain* 1999, **122** : 1305-15
- RUBIA K, OVERMEYER S, TAYLOR E, BRAMMER M, WILLIAMS SC, SIMMONS A, BULLMORE ET. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control : a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 891-6
- RUMSEY JM, ANDREASON P, ZAMETKIN AJ, AQUINO T, KING AC et coll. Failure to activate the left temporoparietal cortex in dyslexia. An oxygen 15 positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1992, **49** : 527-34
- SAXENA S, BRODY A, MAIDMENT K, DUNKIN J, COLGAN M et coll. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1999, **21** : 683-693
- SCHÖNHEIT B, MEYER U, KUCHINKE J, SCHULTZ E, NEUMÄRKER KJ. Morphological investigations on lamina-v-pyramidal neurons in frontal cortex of a case with anorexia nervosa. *J Brain Res* 1996, **37** : 269-280
- SCHULTZ RT, GAUTHIER I, KLIN A, FULBRIGHT RK, ANDERSON AW et coll. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 331-40
- SCHWEITZER JB, FABER TL, GRAFTON ST, TUNE LE, HOFFMAN JM, KILTS CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatr* 2000, **157** : 278-80

SEIN P, SEARSON S, NICOL AR, HALL K. Anorexia nervosa and pseudo-atrophy of the brain. *Br J Psychiatr* 1981, **139** : 257-258

SHAYWITZ BA, SHAYWITZ SE, PUGH KR, CONSTABLE RT, SKUDLARSKI P et coll. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995, **373** : 607-609

SILBERSWEIG DA, STERN E, FRITH CD, CAHILL C, HOLMES A et coll. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995, **378** : 176-179

SOWELL ER, THOMSON PM, COLIN JH, JERNIGAN TL, TOGA AW et coll. *In vivo* evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience* 1999, **2** : 859-861

STERN E, SILBERSWEIG DA, CHEE KY, HOLMES A, ROBERTSON MM et coll. A functional neuroanatomy of tics in tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 741-748

SWEDO SE, SCHAPIRO MB, GRADY CL, CHESLOW DL, LEONARD HL et coll. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1989, **46** : 518-523

SWEDO SE, PIETRINI P, LEONARD HL, SCHAPIRO-MB, RETTEW DC et coll. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder : revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiat* 1992, **49** : 690-694

THOMAS MA, KE Y, LEVITT J, CAPLAN R, CURRAN J et coll. Preliminary study of frontal lobe 1h-MR spectroscopy in childhood – onset schizophrenia. *JMRI* 1998, **8** : 841-846

VAIDYA CJ, AUSTIN G, KIRKORIAN G, RIDLEHUBER HW, DESMOND JE et coll. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder : a functional magnétique resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 14494-14499

WAHLUND LO, AGARTZ I, SAAF J, WETTERBERG L, MARIONS O. MRI in psychiatry : 731 cases. *Psychiatry Res* 1992, **45** : 139-140

WEINBERGER DR. Brain disease and psychiatric illness : when should a psychiatrist order a ct scan ? *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1521-1527

WEINBERGER DR, BERMAN KF, ILLOWSKY BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III : a new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiat* 1988, **48** : 609-615

WOODRUFF P, BRAMMER M, MELLERS J, WRIGHT I, BULLMORE S et coll. Auditory hallucinations and perception of external speech. *Lancet* 1995, **346** : 1035-1036

WRIGHT IC, RABE-HESKETH S, WOODRUFF P, DAVID A, MURRAY RM et coll. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 16-25

XIBERAS X, MARTINOT JL, MALLET L, ARTIGES E, LOC'H C et coll. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001, **179** : 503-508

ZILBOVICIUS M, GARREAU B, SAMSON Y, REMY P, BARTHELEMY C et coll. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 248-52

ZILBOVICIUS M, BODDAERT N, BELIN P, POLINE JB, REMY P et coll. Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a pet study. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1988-93