



Master

2011

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Exploration de la matière grise et blanche chez des patients présentant un premier épisode psychotique

Ruef, Anne Dominique

How to cite

RUEF, Anne Dominique. Exploration de la matière grise et blanche chez des patients présentant un premier épisode psychotique. Master, 2011.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:16701>



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

**CENTRE INTERFACULTAIRE
DE NEUROSCIENCES**

MAITRISE UNIVERSITAIRE INTERDISCIPLINAIRE EN NEUROSCIENCES

Exploration de la matière grise et blanche chez
des jeunes adultes présentant un premier
épisode psychotique

ANNE RUEF

Directeurs de mémoire : Dr Alain Malafosse et Dr Marco Merlo

REMERCIEMENTS

Un grand merci à Guénaél Moy pour m'avoir guidée dans l'interprétation des résultats, à François Lazeyras qui m'a permis d'explorer les différents aspects de neuroimagerie, à Marco Merlo, Séverine Bessero, Maryse Badan et Logos Curtis pour leur contribution à la prise de données cliniques et pour leurs conseils avisés théoriques, à Marie Schaer et Sven Haller pour leur conseils éclairés, à Christophe Delaloye qui a accepté de me lire, à Alain Malafosse pour m'avoir permis de choisir ce sujet passionnant. Un remerciement tout particulier à ma famille et mes amis qui m'ont soutenue tout le long de ce travail.

Table des matières

1. Introduction	1
2. Contexte théorique.....	3
2.1. Qu'est-ce que la matière grise, qu'est-ce que la matière blanche?	3
2.2. L'imagerie à résonance magnétique.....	3
2.2.1. Les principes physiques	3
2.2.2. L'imagerie de contraste	3
2.2.3. L'imagerie du tenseur de diffusion	3
2.2.4. Traitement des images.....	8
2.3. Développement et matière cérébrale	9
2.3.1. Développement normal de la matière blanche et grise.....	9
2.4. Développement et schizophrénie	11
2.5. Matière grise et matière blanche chez des premiers épisodes psychotiques	11
2.5.1. Matière grise et premier épisode psychotique	12
2.5.2. DTI et premier épisode psychotique.....	12
2.5.2.2. Les facteurs d'hétérogénéité des études.....	17
2.5.2.3. Une hypothèse développementale	17
2.5.3. Etudes combinant matière blanche et grise.....	17
2.6. Hypothèses.....	18
3. Méthode	18
3.1. Participants.....	18
3.2. Acquisition des images	19
3.3. Normalisation des images	19
3.3.1. VBM et matière grise	19
3.3.2. TBSS et matière blanche.....	20
3.4. Statistiques	21
4. Résultats	22
4.1. Données sociodémographiques	22
4.2. Résultats d'imagerie	23
4.2.1. Matière grise	23
4.2.2. Matière blanche	23
5. Discussion	26
5.1. Analyse des résultats.....	26
5.2. Limitations.....	28
5.3. Directions futures.....	28
6. Conclusions.....	30
7. Bibliographie.....	31

Abréviations

"FA" = anisotropie fractionnelle

"MD" = diffusivité moyenne

" λ_{axial} " = diffusivité axiale

" λ_{radial} " = diffusivité radiale

"ILF" = Fascicule longitudinal inférieur

"CC" = corps calleux

"ATR" = radiation thalamique antérieure

"SLF" = fascicule longitudinal inférieur

"IOFF" = fascicule occipito-frontal inférieur

"PTR" = radiation thalamique postérieure

"CB" = tractus cingulaire,

"UF" = fascicule unciné

"méd" = médian

"lat" = latéral

"inf" = inférieur

"sup" = supérieur

"G" = gauche

"D" = droit

"P" = postérieur

"A" = antérieur

"TBSS" = Tract Based Spatial Statistics

1. Introduction

En 1911, Eugen Bleuler (cité dans Adityanjee, Aderibigbe, Theodoridis & Vieweg, 1999) est le premier à parler du terme Schizophrénie : « Daementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien ». Il la définit comme étant une fragmentation de l'esprit ou une perte de la pensée associative. Cent ans plus tard, cette définition est toujours d'actualité. On observe une prévalence de ce trouble pour 1% de la population, ce qui justifie l'exploration des processus biologiques et psychologiques caractérisant la schizophrénie.

La schizophrénie suppose une mauvaise intégration de l'information supportée par un réseau neuronal défaillant. Cette hypothèse est de plus en plus vérifiée autant au niveau biologique que psychologique. Les causes de ces défaillances sont multiples : problèmes génétiques, in utero, adolescence, stress, cannabis, etc. La question de savoir si ces différents troubles sont déjà présents au début du trouble ou s'ils sont une conséquence ou une dégénération du système neuronal reste débattue. Il est donc indispensable d'explorer ces différents aspects dès l'apparition des premiers symptômes (Konrad & Winterer, 2008).

L'imagerie à résonance magnétique nous permet d'explorer in vivo le système cérébral. Elle utilise les différentes propriétés des protons des molécules d'eau contenues abondamment dans le cerveau. Différentes techniques sont utilisées pour étudier la matière grise et blanche. Parmi celles-ci, nous comptons l'imagerie de contrastes nous permettant de mesurer des volumes ou des densités corticales et l'imagerie de diffusion mettant en évidence l'organisation et la structure des différentes composantes de la matière cérébrale.

L'apparition de la schizophrénie s'observe dans la plupart des cas à l'adolescence et en début de l'âge adulte. C'est une période critique dans la maturation du système cérébral. Des changements conséquents apparaissent pour la matière grise et la matière blanche. La matière grise subit une réduction de volume appelée pruning visant à réduire le nombre de connexions synaptiques pour ne sélectionner que les meilleures. La matière blanche augmente en volume par la myélinisation permettant une meilleure transmission de l'information. Les théories actuelles supposent un développement défaillant de la matière cérébrale dans le domaine des psychoses (Douaud, et al., 2009; Gogtay, et al., 2008). De plus de nombreuses études montrent une réduction du volume de matière grise se traduisant par un pruning excessif

(Williams, 2008) et une structure défaillante de la matière blanche tant pour l'organisation neuronale que pour la myéline (Kyriakopoulos, Bargiotas, Barker, & Frangou, 2008).

Les études mesurant parallèlement les processus de maturation de la matière blanche et grise sont rares. Ce travail propose d'explorer les différents déficits de la matière grise et blanche chez une population expérimentant un premier épisode psychotique. Nous allons mesurer par les techniques d'imagerie à résonance magnétique les potentiels déficits de la densité de matière grise et de l'intégrité du réseau neuronal.

2. Contexte théorique

2.1. Qu'est-ce que la matière grise, qu'est-ce que la matière blanche?

La matière cérébrale est composée de neurones. Ces neurones se composent de dendrites attachées au corps cellulaire, d'un axone et d'une ou plusieurs synapses. Le corps cellulaire reçoit les influx nerveux d'autres neurones par l'intermédiaire des dendrites, transmet cette information dans les différentes parties du cerveau par les axones puis passe cette information à d'autres neurones par l'intermédiaire des synapses. Les dendrites, le corps cellulaires, ainsi que les synapses forment la grande partie de la matière grise. Les axones entourés de myéline composent la matière blanche. Les différentes parties de ces neurones présentent des propriétés biologiques permettant de les différencier et de les observer in vivo par les techniques d'imagerie à résonance magnétique.

2.2. L'imagerie à résonance magnétique

2.2.1. Les principes physiques

L'imagerie à résonance magnétique permet d'exploiter les propriétés magnétiques naturelles (les spins) des atomes d'hydrogènes qui sont contenus dans les molécules d'eau présente dans la matière cérébrale. Les atomes sont plongés dans un champ magnétique B_0 , leurs spins s'y alignent. Un deuxième champ magnétique tournant à une fréquence de Larmor est appliqué. Les atomes entrent en résonance, les spins changent d'orientation. Ceci a pour conséquence une perte de signal. Lors de l'arrêt de ce champ magnétique, les spins ont tendance à retrouver leur état d'origine et donc le signal d'origine. Les modulations de signal diffèrent selon les modalités des paramètres de prise de données et selon la matière explorée. Nous utiliserons deux types d'images : l'image de contraste et l'image de diffusion.

2.2.2. L'imagerie de contraste

L'imagerie de contraste est utilisée pour une mesure de la matière cérébrale statique. Le temps de retour à la normale diffère si l'on est dans la matière grise ou dans la matière blanche. Elle sera utilisée pour l'imagerie structurelle différenciant la matière blanche et grise.

2.2.3. L'imagerie du tenseur de diffusion

L'imagerie de diffusion va être utilisée pour déterminer des flux de l'eau dans la matière cérébrale. Elle utilise les propriétés du déplacement des molécules d'eau dans le milieu

cérébral. Ces molécules sous l'agitation thermique se meuvent dans l'espace selon un mode aléatoire (dit Brownien) et se diffusent dans les trois directions de l'espace à partir de leur point de départ. La diffusion de l'eau va être contrainte de manière différente selon si l'on est dans la matière grise ou blanche. La matière grise composée des corps cellulaires et de synapses va contraindre l'eau dans toutes les directions tandis que la matière blanche composée de fibres longitudinales va être contrainte dans certaines directions et favorisée dans l'autre. Elle nous donne des informations de la magnitude et l'orientation de la diffusion de l'eau dans différent milieu cellulaire.

Le tenseur de diffusion

Basser, Mattiello et al. (1994a) utilisent l'imagerie à résonance magnétique pour mesurer la forme de la diffusion de l'eau in vivo. Ce mouvement est décrit par une matrice 3 x 3 appelé tenseur de diffusion. Elle détermine les 3 axes principaux de la diffusion ainsi que leur magnitude respective.

Mathématiquement, le mouvement des molécules d'eau est décrit par une matrice à sept paramètres libres symétrique et positive appelé le tenseur de diffusion. Il est dérivé des six équations de Skeltjal-Tanner mettant en lien une direction d'un gradient de champ magnétique et la magnitude de la diffusion de l'eau dans cette même direction. Sept images différentes sont nécessaires afin de décrire entièrement le tenseur. La première étant sans gradient de champ et les six autres comportant des directions de champ non colinéaires. Les vecteurs propres déduits du tenseur définissent les trois axes principaux de diffusion $\hat{v}_1, \hat{v}_2$ et $\hat{v}_3$, ainsi que leur valeurs propres respectives λ_1, λ_2 et λ_3 , leur grandeur scalaires. Ces valeurs varient selon les obstacles physiques du milieu. Dans un milieu dit isotropique, la diffusion se fait de manière égale dans les trois dimensions de l'espace alors $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$. Ce type de diffusion se retrouve dans la matière grise ainsi que dans le liquide céphalo-rachidien. Les fibres de la matière blanche facilitent la diffusion dans une direction appelée direction principale, mais restreinte dans ses directions perpendiculaires, ainsi $\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$. Cette diffusion est dite anisotropique.

Cette technique est particulièrement utile pour la matière blanche, permettant de donner plus d'information quant à la taille, à la forme et à l'orientation des fibres nerveuses par rapport à une image de contraste (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994b).

Les indices de diffusion

Basser et Pierpaoli (1996) définissent un certain nombre d'indices d'anisotropie dérivés des valeurs propres du tenseur permettant de caractériser l'isotropie ou l'anisotropie du milieu. Parmi les nombreux proposés, les suivants sont les plus utilisés (Assaf & Pasternak, 2008): l'anisotropie fractionnelle (FA), la diffusivité moyenne (MD), la diffusivité axiale (λ_{axial}) et la diffusivité radiale (λ_{radial})

FA et MD sont définies comme suit :

$$FA = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$
$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Dans le cas de la diffusion isotrope, FA est égale à zéro. Par contre, dans le cas de la diffusion anisotrope, FA tendra vers un. FA mesure la proportion d'anisotropie de la diffusion de l'eau. (Basser & Jones, 2002). Dans un milieu sans aucune contrainte, MD sera maximal. Dans un milieu qui ne permet pas à l'eau de se diffuser, MD tendra vers zéro. MD représente la partie isotropique de la diffusion.

Deux indices que nous utiliserons dans ce travail mettent en valeur la diffusion principale et secondaire. La première étant la diffusivité axiale qui correspond à la première des valeurs propres et la deuxième étant la moyenne des deux diffusivités secondaires, la diffusivité radiale.

$$\lambda_{axial} = \lambda_1$$

$$\lambda_{radial} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

Signification biologique des indices de diffusion

FA et MD

Les axones qui composent la matière blanche est représenté par la Figure 1.

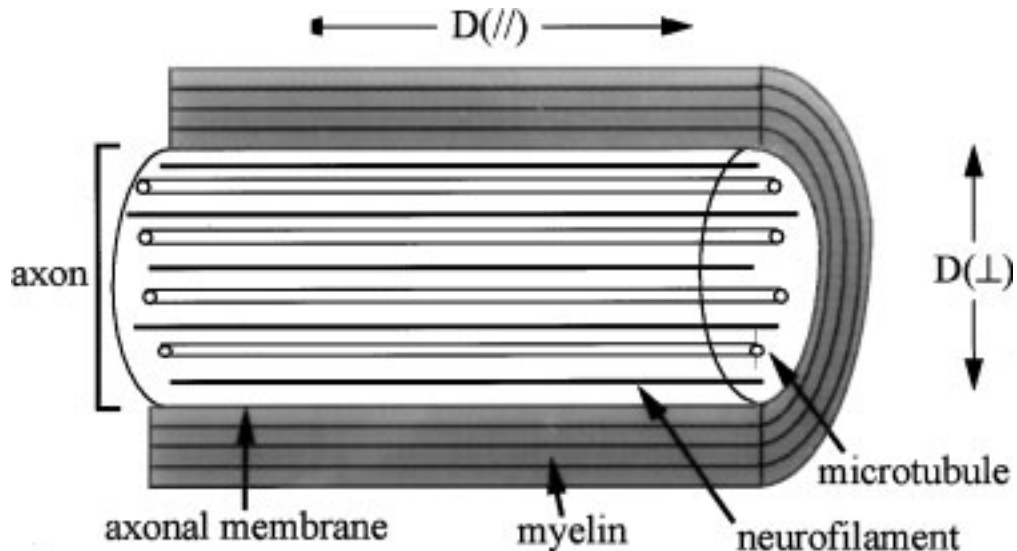


Figure 1 Représentation schématique d'un axone. Les principales barrières à la diffusion de l'eau sont représentées : la membrane axonale et la myéline entourant l'axone. La diffusivité axiale est modulée par l'orientation de la fibre. La diffusivité radiale est modulée par la membrane et la myéline. Les microtubules et les neurofilaments contribuent peu à la diffusion. (Beaulieu, 2002)

A l'échelle de l'axone, la diffusivité principale ou axiale serait modulée par différents composants. La membrane axonale et la myéline contraignent la diffusivité de l'eau de manières différentes. La première module la diffusivité radiale ($D(//)$ selon la Figure 1) ainsi que la diffusivité axiale ($D(\perp)$ selon la Figure 1). La seconde ne module que la diffusivité radiale (Beaulieu, 2002). Dans les deux cas, l'anisotropie diminue et a pour conséquence une diminution de FA, mais aussi une augmentation de MD

En imagerie à résonance magnétique, nous sommes à une échelle beaucoup plus grande, de l'ordre du mm^3 . Le nombre d'axones contenus dans ce volume ne permet pas connaître la contribution exacte de chacun des indices. Les données de la littérature nous permettent cependant de faire les mêmes hypothèses.

Chez l'animal, la myéline module l'anisotropie de manière significative selon la présence et l'absence de myéline. Gulani, Webb, Duncan et Lauterbur (2001) montrent que les déficiences en myéline chez des rats génétiquement modifiés réduisent de 20% FA et que la contribution de MD augmente à 50%. Song et al. (2005) montrent que dans le cas de régénérescence de la myéline, FA corrèle de manière négative et significative avec l'augmentation de la myéline tandis que MD corrèle positivement mais d'une manière moins évidente.

Chez l'être humain, deux pathologies sont souvent exposées. La première est la sclérose en plaque, une maladie conduisant à la dissolution de la myéline. Werring et Clark 1999 montrent une diminution de FA, mais aussi une augmentation de MD. La deuxième est la dégénérescence Wallérienne, détruisant les axones. Pierpaoli et al. (2001) montrent que dans le cas d'une dégénération Wallérienne l'anisotropie diminue, mais aussi que MD augmente.

Dans sa revue, Assaf (2008) conclut que la composante de la myéline module FA et MD mais ne sont pas essentielles à leur contribution. La contribution semble plus forte dans le cas de dégénérescence neuronale et donc de la perte de la membrane axonale. FA est une mesure sensible de l'intégrité neuronale, mais il est difficile de différencier une dégénérescence axonale d'une perte de myéline. MD serait moins sensible que FA, mais elle mène aux mêmes conclusions.

Direction principale et perpendiculaire

Les problèmes de l'interprétation biologique de FA et de MD nous amène à étudier plus en détails les différentes diffusions radiale et axiale. Plusieurs études ont essayé de connecter ces deux indices pour les problèmes de myéline.

Gulani et al (2001), montrent que le déficit de myéline chez les rats fait augmenter les deux indices de diffusion, radial et axial. Song et al. (2002) montrent une dépendance de la diffusion radiale pour les rats dépourvus de myéline autour de leur axones, mais pas de la diffusivité axiale.

Song et al. (2005), montrent une dépendance exclusive et significative de la diffusivité radiale et non de la diffusivité axiale. Leur étude exclut l'hypothèse de dégénérescence axonale, car

ils mesurent une régénérescence de myéline chez des rats génétiquement modifiés pour en manquer au départ.

Depuis l'étude de Song et al. (2005), il est souvent admis que la direction radiale corrèle avec la myéline. Récemment une simulation mathématique montre qu'il faut prendre des précautions quand à la signification biologique de la diffusivité axiale et radiale (Wheeler-Kingshott & Cercignani, 2009). Ils confirment ces hypothèses dans le cas de la sclérose en plaque. Les auteurs déduisent que dans le cas de régions de croisement de fibres, l'hypothèse de myéline mène à l'augmentation de la diffusivité radiale mais crée artificiellement une augmentation de la diffusivité axiale. Par contre dans le cas de dégénérescence, la diffusivité radiale et axiale diminuent.

2.2.4. Traitement des images

Dans la littérature, la méthodologie dans le traitement de l'image dans le cas d'étude de groupe est souvent critiquée pour le manque de consistance entre les études. Les deux principales difficultés en imagerie sont : la normalisation dans un espace commun et les comparaisons multiples. Pour la comparaison entre sujets, il est nécessaire de les configurer dans un espace commun, or il existe de grandes variabilités morphologiques d'une personne à l'autre. Il faut transformer les images pour que chaque voxel (ou unité de volume) soit aligné afin que chaque sujet représente la même région du cerveau pour chaque personne. L'autre difficulté est que l'on compare statistiquement chaque voxel du cerveau entier. Le nombre se compte en centaines de milliers. Si l'on veut comparer tous ces voxels le seuil de significativité devient infinitésimal.

Une approche pour résoudre ces problèmes et de choisir une région d'intérêt (ROI). Ceci a l'avantage d'avoir une meilleure localisation et de réduire les comparaisons multiples, mais la délimitation des régions d'intérêt peut être arbitraire et est sujette à des biais et ne tient pas en compte le cerveau dans son intégralité. De plus cette méthode nécessite une hypothèse préalable.

L'approche communément utilisée pour observer les différences structurelles dans l'ensemble est la méthode Voxel Based Morphometry (VBM, (Ashburner & Friston, 2000; Good, et al., 2001)). Elle ne demande pas d'hypothèse a priori. Elle sera l'outil de choix de ce travail.

2.3.Développement et matière cérébrale

2.3.1. Développement normal de la matière blanche et grise

Durant l'adolescence la matière cérébrale subit des changements autant dans la matière grise que la matière blanche. Hüttenloscher (1979) propose la théorie du pruning. Elle consiste à une réduction de l'épaisseur corticale non par la dégénérescence des cellules nerveuses, mais par la réduction de moitié du nombre de synapses. Les premières régions à être mature sont les zones des cortex primaires tels que le cortex occipital et le cortex préfrontal ventral. Ces zones sont matures au début de l'adolescence. Les cortex associatifs tels que le pariétal, le préfrontal et en dernier le cortex temporal sont matures durant la deuxième et troisième décennie de la vie. La matière blanche observe une myélinisation massive de l'adolescence à l'âge adulte. Les fonctions cognitives s'améliorent par la sélection des meilleures synapses et par une meilleure transmission de l'information grâce à la myéline.

Les techniques de neuroimagerie ont permis de confirmer ces changements.

Gogtay et al. (2004) ont montré une diminution progressive de l'épaisseur corticale chez des enfants et des adolescents âgés de 4 à 21 ans. La maturation du cortex frontal commence par le cortex primaire moteur ainsi que la partie ventrale du cortex préfrontal et progresse antérieurement et supérieurement dans le lobe préfrontal dorsal. Dans un même temps, la partie postérieure du cortex se développe premièrement dans le pôle pariétal pour se terminer dans le lobe temporal.

Pour la matière blanche, Lebel, Walker, Leemans, Phillips et Beaulieu (2008) mesurent le développement des différents tractus de la matière blanche sur une population âgée de 8 à 30 ans. Les auteurs ont étudié leur développement à travers les différents indices de diffusion, FA, MD, λ_{axial} et λ_{radial} . La maturation et le développement diffèrent selon les régions. Le premier tract à être mature est le fascicule longitudinal inférieur (ILF) connectant le cortex occipital au temporal à l'âge de 8 ans. Les différentes parties du corps calleux connectant les deux hémisphères cérébraux sont matures vers l'âge de 12 ans. S'en suit différents tractus associatifs, le fascicule longitudinal supérieur (SLF) connectant le cortex pariétal au frontal, le fascicule occipito-frontal inférieur (IOFF), connectant le cortex occipital au frontal qui se développent entre 13 et 20 ans. Les tracts projectifs venant des régions sous corticales semblent par contre atteindre 90% de leur maturation entre 21 et 24 ans. Parmi ces tractus,

nous comptons les noyaux du thalamus et les tracts sensori-moteurs, tels que les capsules internes et les tracts corticaux-spinaux. Le fascicule unciné (UF) faisant le lien entre le cortex temporal et frontal et le tract cingulaire (CB) connectant le thalamus au cortex cingulaire et temporal, semblent se développer plus tardivement, après 25 ans. Globalement, FA augmente avec l'âge tandis que MD diminue. Les diffusions parallèles ne semblent pas changer significativement, par contre la diffusivité perpendiculaire change et diminue avec l'âge.

Giorgio et al. (2008) ont mesuré les corrélations entre l'âge et les différents indices d'anisotropie ainsi que de la matière grise dans deux groupes; un groupe d'adolescents (de 13 à 21 ans) et un groupe d'adulte (de 23 à 42 ans). La matière grise, FA et la diffusivité radiale corréle avec l'âge dans le groupe d'adolescents. Il n'existe pas de corrélation avec la diffusivité parallèle. Dans le groupe d'adulte, FA corréle avec l'âge que pour le SLF droit. Par contre MD, les diffusivités radiales et axiales ne corrélaient pas.

Tamnes et Otsby (2010) mesurent les différents développements des volumes de matières grises et blanches, ainsi que des différents indices d'anisotropie et montrent différents processus de maturation. L'épaisseur corticale semble corréler avec l'âge d'une manière plus forte que les différents indices d'anisotropie de la matière blanche. La correspondance spatiale entre l'épaisseur corticale et la matière blanche corréle dans les deux tiers des cas autant pour l'indice FA que pour MD. Les auteurs concluent que différents processus régissent le développement de la matière grise et blanche.

En résumé, on observe une diminution de l'épaisseur corticale, une augmentation de FA, une diminution de MD, une stabilité de la diffusivité axiale et une diminution de la diffusivité radiale. Les zones de maturation diffèrent selon les régions corticales et la matière étudiée. Les régions corticales frontales se développent du cortex moteur et frontal ventromédian pour se terminer au niveau du dorso-frontal. Dans un même temps les processus de maturation suivent d'une maturation pariétale au temporal. La matière blanche se développe un peu différemment : les tractus associatifs semblent être matures en premier, tandis que les tractus venant des régions sous-corticales se développent en dernier à l'exception du fascicule unciné. Les processus semblent avoir un pattern un peu différent selon si l'on se trouve dans la matière grise ou blanche en fonction de l'âge.

2.4.Développement et schizophrénie

Bartzokis (2002) suppose que dans le cas de la schizophrénie, le développement normal du rapport volume de matière grise et blanche semble être perturbé notamment dans les volumes fronto-temporaux.

Gogtay et al. (2008) et Gogtay et Rapoport (2008) montrent que la matière grise subit une accélération de la diminution de l'épaisseur corticale chez des adolescents à psychoses précoces et une croissance ralentie du volume de matière blanche et plus particulièrement du côté droit du cortex cérébral.

Douaud et al. (2009) ont étudié longitudinalement une cohorte d'adolescents présentant une psychose débutante précoce. Les contrôles montraient une diminution de densité corticale massive chez les contrôles tandis que les premiers épisodes précoces restaient stables. Les auteurs concluaient qu'il existe un développement différent en comparant les deux populations.

Chez les patients à psychose débutante, les études montrent une accélération de la réduction de l'épaisseur corticale ainsi qu'un retard de maturation de la matière grise. Gogtay et Thompson (2010) montrent que ces résultats sont applicables pour les psychoses débutant à l'âge adulte, bien qu'à notre connaissance aucune étude longitudinale n'ait été faite.

2.5.Matière grise et matière blanche chez des premiers épisodes psychotiques

En supposant un retard dans le développement de la maturation du cortex cérébral, on s'attend à un déficit autant dans la matière grise que dans la matière blanche lors de l'apparition d'un premier épisode psychotique. La revue de la littérature montre en effet les deux hypothèses, mais il existe toutefois quelques hétérogénéités quand aux structures trouvées (Kyriakopoulos & Frangou, 2009; Peters, et al., 2010; Williams, 2008)

2.5.1. Matière grise et premier épisode psychotique

Dix études VBM ont été sélectionnées montrant la relation matière grise et premier épisode psychotiques. (Douaud, et al., 2007; Farrow, Whitford, Williams, Gomes, & Harris, 2005; Job, Whalley, Johnstone, & Lawrie, 2005; Kubicki, et al., 2002; Moriya, et al., 2010; Pagsberg, et al., 2007; Paillere-Martinot, et al., 2001; Salgado-Pineda, et al., 2003; Whitford, et al., 2005; Whitford, et al., 2006). Les régions trouvées sont listées dans le Tableau 1. Les pourcentages des différentes régions trouvées sur le total des études sont listés dans la Figure 2

Toutes sauf deux études montrent un déficit de la matière grise présente dès le premier épisode. Les régions la plus souvent trouvée est la partie temporale et pariétales avec 70% des études, s'en suit la région du cingulaire et frontales avec 60%, les régions sous corticales et le cortex occipital sont les moins trouvées avec moins de 30% des études. Deux études montrent des augmentations de la densité corticale (Salgado-Pineda, et al., 2003; Whitford, et al., 2006). Ces études confirment une hypothèse d'un déficit primaire pariétal ainsi qu'une déconnection fronto-temporale.

2.5.2. DTI et premier épisode psychotique

2.5.2.1. Une revue de la littérature

Quatorze études rapportent une analyse VBM sur une population de premiers épisodes psychotiques comparés à des contrôles. Les régions trouvées sont listées dans le tableau 2. Le pourcentage de régions trouvées pour chaque tract est illustré dans la figure 3. (Ashtari, et al., 2007; Bloemen, et al., 2010; Cheung, et al., 2008; Dekker, et al., 2010; Douaud, et al., 2007; Hao, et al., 2006; Karlsgodt, Niendam, Bearden, & Cannon, 2009; Kumra, et al., 2005; Kyriakopoulos, et al., 2009; Kyriakopoulos, Vyas, Barker, Chitnis, & Frangou, 2008; Moriya, et al., 2010; Perez-Iglesias, Tordesillas-Gutierrez, Barker, et al., 2010; Szeszko, et al., 2005; Szeszko, et al., 2008)

Les régions trouvées montrent une certaine hétérogénéité dans les résultats. Aucune étude ne montre une diminution de FA. Nous pouvons toutefois trouver une certaine récurrence de certains tracts. Les plus trouvés sont les tracts occipitaux-frontaux inférieurs, les supérieurs longitudinaux, et le corps calleux à plus de 45%. S'en suit les tracts corticaux spinaux, les inférieurs longitudinaux, les projections thalamiques à plus de 30%. Et finalement les tractus

	Cervele		Régions sous corticales (Insula, thalamus, ganglions de la base, amygdale, hippocampe)	Occipital		Pariétal		Cingulaire		Frontal						Temporal							
										méd		lat		inf		inf		méd		sup		lat	
	G	D		G	D	G	D	P	A	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D
Paillere-Martinot 2001			Diminution de l'insula																				
Kubicki 2002			Diminution de l'insula																				
Job 2002			Diminution de l'amygdale D, et de l'hippocampe D																				
Yoneyama 2003			Diminution de l'insula																				
Salgado-Pineda 2003			Diminution du noyau caudé, du thalamus et de l'hippocampe G augmentation du putamen et de l'insula																				
Farrow 2005																							
Whitford 2005																							
Whitford 2006																							
Pagsberg 2007																							
Douaud 2007																							
Moriya 2010																							

Tableau 1 Résumé des régions trouvées pour les études VBM en matière grise. En rouge, les diminution de densité corticales. En bleu, les augmentations. Abréviations: "méd" = médian, "lat" = latéral, "inf" = inférieur, "sup" = supérieur, "G" = gauche, "D" = droit, "P" = postérieur, "A" = antérieur

du cingulaire et les fascicules uncinés sont les moins fréquemment observés. Une étude ne trouve pas de différence (Moriya, et al., 2010).

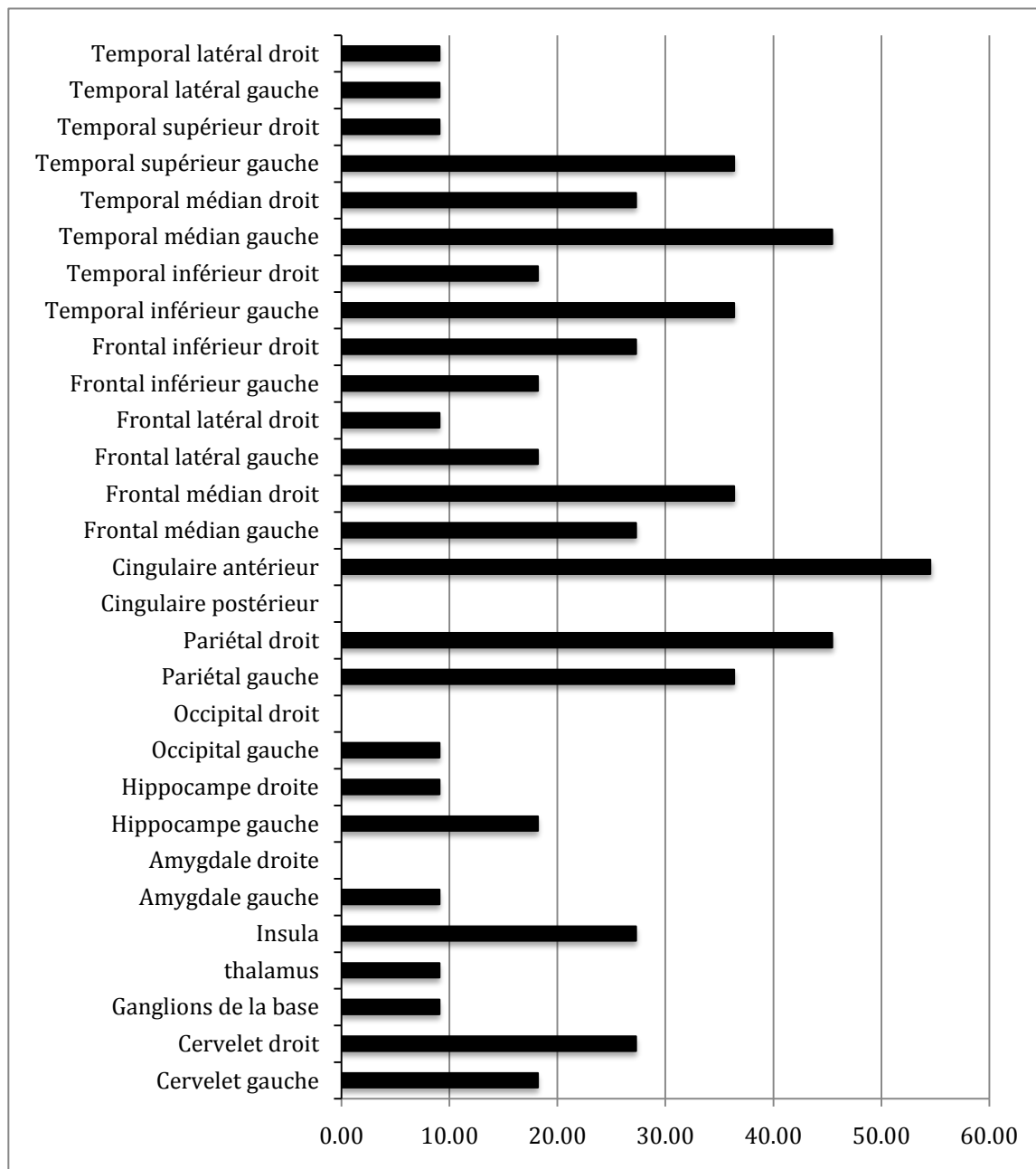


Figure 2 Pourcentage des études VBM trouvant une diminution de la densité corticale d'une de population de premier épisode psychotique comparée à une population contrôle pour chaque région corticale.

Deux études voxelwise montrent une augmentation de MD. Ashtari et al. (2007) retrouvent les mêmes régions que pour FA dans le fascicule longitudinal inférieur gauche. Moriya et al. (2010) trouvent une augmentation dans le gyrus parahippocampal. Aucune étude à notre

connaissance ne montre une étude voxelwise des diffusivités radiales et axiales. Seules des régions d'intérêt ont été soulignées. Douaud et al. (2007) trouvent une augmentation de la diffusivité radiale en moyennant les régions significatives de FA précitées. Chan et al. (2010) utilisent des indices un peu différents, mais montrent une augmentation de la diffusivité principale, correspondant à la diffusivité axiale et une augmentation de la diffusivité perpendiculaire dans le fascicule inférieur longitudinal gauche. Les auteurs soulignent le fait que la région explorée contient des fibres curvilignes et concluent que l'augmentation de leurs indices représente une perte de fibres neuronales.

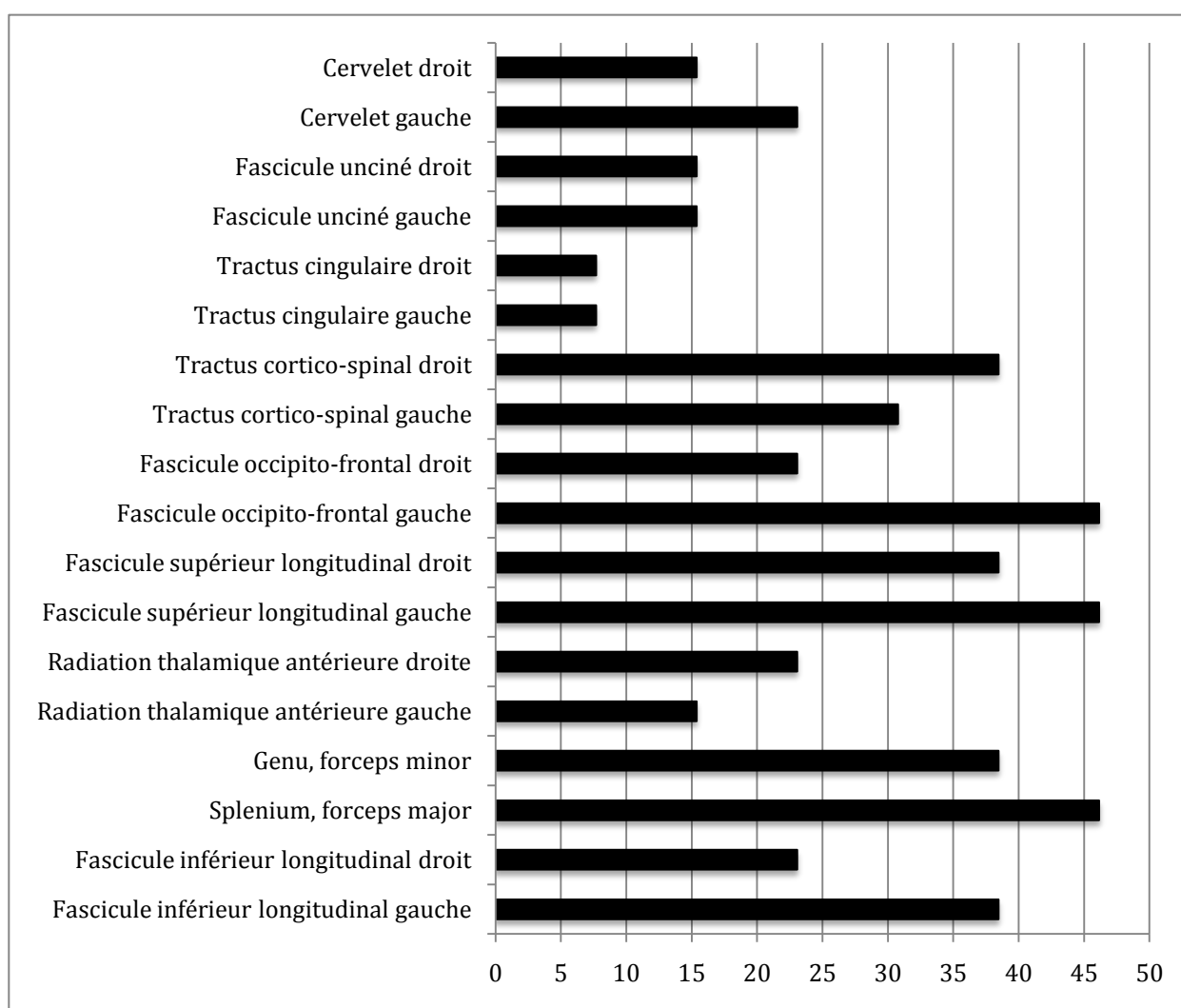


Figure 3 Pourcentage d'études trouvant une diminution de FA en comparant une population de premier épisode psychotique à une population contrôl

	ILF		CC		ATR		SLF		IOFF		PTR		Tract Cortico-spinal		CB		UF		Cervelet	
	G	D	Splenium	Genu	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D
Kumra 2005																				
Douaud 2007																				
Karlsgodt 2009																				
Kyriakopoulos 2008																				
Bloemen 2010																				
Karlsgodt 2008																				
Kyriakopoulos 2009																				
Hao 2006																				
Szeszko 2008																				
Szeszko 2005																				
Cheung 2008																				
Moriya 2010																				
Ashtari 2007																				
Pérez-Iglesias 2010																				

Tableau 2 Résumé des régions trouvées pour les différentes études VBM mesurant FA. Abréviations: "ILF" = Fascicule longitudinal inférieur, "CC" = corps calleux, "ATR" = radiation thalamique antérieure, "SLF" = fascicule longitudinal inférieur, "IOFF" = fascicule occipito-frontal inférieur, "PTR" = radiation thalamique postérieure, "CB" = tractus cingulaire, "UF" = fascicule unciné, "G" = gauche, "D" = droit. En rouge, les diminution de FA.

2.5.2.2. Les facteurs d'hétérogénéité des études

L'hétérogénéité des études provient de plusieurs facteurs. Le premier facteur déterminant est l'âge. Selon Kyriakopoulos et al. (2009), les déficits ne sont pas les mêmes selon l'âge des sujets. Les psychoses précoces montrent moins de déficits que les psychoses débutant à l'âge adulte. Douaud et al. (2007) montrent une diminution de FA étendue chez une population de premier épisode psychotique précoces tandis que Moriya et al. (2010) ne trouvent pas de différences en FA chez une population comprenant une grande variété d'âge, de 13 à 45 ans. La variabilité de l'âge est donc à prendre en compte. La prise de cannabis est aussi un facteur important. Dekker et al. (2010) montrent que chez les consommateurs de cannabis les régions de déclin de FA sont moins étendues que chez les non consommateurs. Les différentes méthodologies rendent les résultats plus ou moins sensibles selon les paramètres pris en compte pour les statistiques (Jones, Symms, Cercignani, & Howard, 2005).

2.5.2.3. Une hypothèse développementale

Kyriakopoulos et al. (2009) et Kyriakopoulos, Vyas et al. (2008) proposent une hypothèse du rôle des tracts qui connectent le pariétal dans le déclenchement d'une psychose. Ils confirment ces résultats (Kyriakopoulos, et al., 2009) avec les tracts suivants : le fascicule occipito-frontal inférieur dans les régions postérieures, les tracts corticaux-spinaux, le fascicule longitudinal supérieur et les fascicules longitudinaux inférieurs qui sont tous des tracts les plus fréquemment trouvés. Ces résultats sont confirmés par plusieurs études (Douaud, et al., 2007; Hao, et al., 2006; Perez-Iglesias, Tordesillas-Gutierrez, Barker, et al., 2010)

2.5.3. Etudes combinant matière blanche et grise

Deux études à notre connaissance montrent l'analyse de la matière grise et de la matière blanche. Douaud et al. (2007) et Moriya et al. (2010), montrent une réduction étendue autant dans la matière grise que pour FA. Par contre, Moriya et al. (2010) ne trouvent aucune différence sauf pour MD. Un facteur pouvant expliquer ce manque de consistance est l'âge. Douaud et al. (2009) étudient une population âgée en moyenne de 16 ans avec un écart-type de 2 ans, considérés à cet âge là de psychose précoce. La population étudiée par Moriya et al. (2010), est âgée en moyenne de 30 ans avec un écart-type de 12 ans pouvant induire beaucoup d'hétérogénéité dans leur population du à la variabilité de l'âge qui est un facteur déterminant des différences d'intégrité de la matière blanche (Kyriakopoulos, et al., 2009)

2.6.Hypothèses

Notre étude propose de montrer qu'il existe un déficit neuronal lors du premier épisode psychotique. Ce déficit s'inscrit dans une perspective développementale par un pruning excessif mis en évidence par une diminution de la densité corticale et un ralentissement de la croissance de la matière blanche par un manque de myélinisation.

Nous allons explorer les différents changements de densité corticale au niveau de la matière grise et de l'intégrité de la matière blanche par le biais des différents indices FA, MD, λ_{axial} et λ_{radial} chez une population présentant un premier épisode psychotique au début de l'âge adulte comparée à une population contrôle.

Nous prédisons, en continuité de la littérature, une diminution de la densité corticale de la matière grise, une diminution de l'indice FA ainsi qu'une augmentation de MD. Afin de nous permettre de trancher pour l'une ou l'autre des hypothèses, nous statuons pour un déficit de myélinisation avec une augmentation de la diffusivité radiale. L'analyse de la matière grise sera faite selon la méthode VBM proposée par Good et al 2001, et l'analyse de la matière blanche avec TBSS, les deux méthodes faisant partie de FSL (Smith, et al., 2004).

3. Méthode

3.1.Participants

Nous comparons une population de 15 personnes présentant un premier épisode psychotique selon les critères de la CIM-10 recrutés par le programme JADE (Jeunes Adultes avec trouble psychique DEbutants) des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) à un groupe contrôle composé de 16 personnes recrutés par publicité ou connaissances dans l'entourage des chercheurs. Tous sont de sexes masculins âgés entre 17 et 29 ans. Les critères d'exclusion pour les deux groupes sont: pas d'histoire de traumatisme crânien, pas de prise de substances massive autre que cannabis, alcool et tabac, pas de troubles neurologiques ou organiques et qu'il aient fini et réussi leurs années de scolarité obligatoire. Pour les contrôles, ils ne doivent pas présenter une histoire familiale psychiatrique. Le nombre d'années d'études et leur consommation de cannabis (échelle de 0 à 4 où 0 correspond à pas de consommation et 4 à une consommation quotidienne) ont été évalués. Un scan IRM a été pratiqué dans les 4

semaines suivant l'hospitalisation. Tous étaient sous médication antipsychotique de seconde génération.

3.2.Acquisition des images

Les images ont été acquises par un scanner à 1,5 Tesla (Phillips Medical Systems, Best, The Netherlands). Les images T1 ont été acquises sur un plan coronal avec 124 coupes de 1,5 mm avec un plan de résolution de $0.94 \times 0.94 \text{ mm}^2$. Temps d'écho (TE) 6 ms, temps de répétition (TR) 35 ms, angle de rotation de 45° . Les acquisitions DTI ont été prises selon 6 directions non colinéaires uniformément distribuées par rapport à une sphère. Valeur de $b_0 = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$. En addition à une image B_0 prise sans direction de diffusion. Les images ont été prises sur un plan coronal avec 24 images d'épaisseur de 5 mm avec un plan de matrice 128×128 de résolution de $1.95 \times 1.95 \text{ mm}^2$. Temps d'écho (TE) 70 ms, temps de répétition (TR) 35 ms avec 2 moyennages.

3.3.Normalisation des images

3.3.1. VBM et matière grise

Les images sont analysées par le protocole de fsl-VBM proposé par le groupe FSL (S. M. Smith, et al., 2004) suivant les critères de normalisation de (Good, et al., 2001) suivants :

1. Extraction de la matière cérébrale

Le crâne et les parties ne faisant pas partie de la matière cérébrale (yeux, langue) sont extraits des images utilisant le programme BET

2. Segmentation des images

Les images sont segmentées en matière grise, blanche et liquide céphalo-rachidien par le programme FAST4

3. Alignement des images

Les images segmentées sont ensuite alignées dans le référentiel Montréal Neurological Institute (MNI) utilisant des déformations linéaires (FLIRT, (Mark Jenkinson, Bannister, Brady, & Smith, 2002; Jenkinson & Smith, 2001) puis non linéaires (FNIRT, Andersson (2007a), (2007b))

4. Création d'un template (patron en anglais)

Un template spécifique est créé et les images premières y sont réalignées de manière non linéaire

5. Lissage

Les images réalignées sont ensuite lissées avec un kernel gaussien de 3 mm.

3.3.2. TBSS et matière blanche

Tract Based Spatial Statistics (TBSS, Partie de FSL (Smith, et al., 2004)) a été mis au point par Smith et al. (2006).

1. Préparation des données

Fsl aligne les images des différentes directions en corrigeant pour les mouvements de la tête ainsi que pour les courants de Foucault. Les effets de gradient (Horsfield, 1999) sont réduits par le programme FLIRT (Jenkinson, et al., 2002; Jenkinson & Smith, 2001) un outil transformant les images de manière linéaire.

2. Alignement non linéaire

La déformation non linéaire utilise une approche de déformation « free-form » et B-Spline de (Rueckert, et al., 1999) dans un programme appelé IRTK.

3. Choix du sujet le plus représentatif

L'image cible, pour la normalisation produit de meilleurs résultats si l'image est une image brute plutôt qu'une image moyennée. TBSS va choisir le sujet qui demande le moins de transformations si tous les sujets sont alignés à lui.

4. Le skeleton

Le skeleton est créé à partir de l'image moyenne des images normalisées. Le logiciel cherche les valeurs maximales des FA représentant les centres communs des tracts de tous les sujets. Le skeleton s'arrête à une valeur supérieure à 0,2. Les valeurs en dessous de ce seuil sont plus susceptibles de représenter de la matière grise.

5. Projection sur le skeleton

Pour chaque image, le maximum de FA le plus proche du skeleton est projeté sur ce même skeleton.

3.4.Statistiques

Les données de matière grise, FA, MD diffusivité axiale et radiale seront analysées selon un modèle mixte ((Woolrich, 2008) avec une statistique non paramétrique (Nichols & Holmes, 2002). En addition les analyses TBSS utilisent l'option Threshold Free Cluster Enhancement (TFCE, (Stephen M. Smith & Nichols, 2009)) permettant d'éviter de mettre un seuil statistique afin d'éviter les erreurs de type I.

Les images de matière grise sont masquées afin de réduire les comparaisons multiples. Seuls les valeurs de la densité corticale de matière grise supérieures à 0,5 sont pris en compte.

L'âge, la consommation de cannabis et le nombre d'années d'études seront utilisées en covariées.

4. Résultats

4.1. Données sociodémographiques

Les valeurs des données sociodémographiques sont listées sur le tableau 3. L'âge des contrôles et des patients sont respectivement de 22,5 ans ($\pm 2,7$) et 22 ans ($\pm 2,2$) et ne diffèrent pas de manière significative (p valeur = 0.65). La consommation est significativement moins élevée chez les contrôles que chez les patients ($0,3 \pm 0,7$ et $1,9 \pm 1,7$ respectivement, p valeur <0.01). Le nombre d'années d'étude est significativement plus élevée chez les contrôles que chez les patients ($15,19 \pm 1,93$ et $12 \pm 1,6$ années respectivement, p valeur <0.01). Le diagnostic des patients est hétérogène au moment du scanner (3 ont le diagnostic de trouble psychotique, 4 ont le diagnostic de trouble psychotique bref, 6 ont un trouble psychotique induit par abus de substance (5 pour le cannabis, 1 pour l'alcool), 2 ont le diagnostic de trouble schizoaffectif et enfin 1 avec schizophrénie). Le résumé des données sont listées dans le tableau 3.

	Contrôles	Patients	Z	p value
	Moyenne	Moyenne		
	($\pm$ écart-type)	($\pm$ écart-type)		
Âge moyen (Nb d'années)	22.5 ($\pm 2,7$)	22 ($\pm 2,2$)	0.45	0.65
Consommation de cannabis	0,3 ($\pm 0,7$)	1,9 ($\pm 1,7$)	4.96	0.00002
Nombre d'années d'études	15,19 ($\pm 1,93$)	12 ($\pm 1,6$)	-3.49	0.001
Diagnostic				
Trouble psychotique		3		
Trouble psychotique bref		4		
Trouble psychotique induit par abus de substance (N cannabis/N alcool)		5 / 1		
Trouble schizoaffectif		2		
Schizophrénie paranoïde		1		

Tableau 3 Données socio-démographiques

4.2. Résultats d'imagerie

4.2.1. Matière grise

Les analyses VBM de la matière grise ne nous montre pas de différences significatives entre les deux populations (p valeur < 0.05).

4.2.2. Matière blanche

L'analyse DTI de la matière blanche montre trois clusters significatifs pour l'indice d'anisotropie. Le premier se trouve du côté droit du cortex cérébral incluant le Genu du corps calleux, le fascicule supérieur longitudinal, le forceps minor le tract corticospinal et la partie postérieure du fascicule fronto-occipital inférieur. Le second se trouve dans le pédoncule médian du cervelet gauche. Le troisième comprend le fascicule longitudinal inférieur et la partie postérieure du tract occipito-frontal inférieur. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4 et la Figure 4.

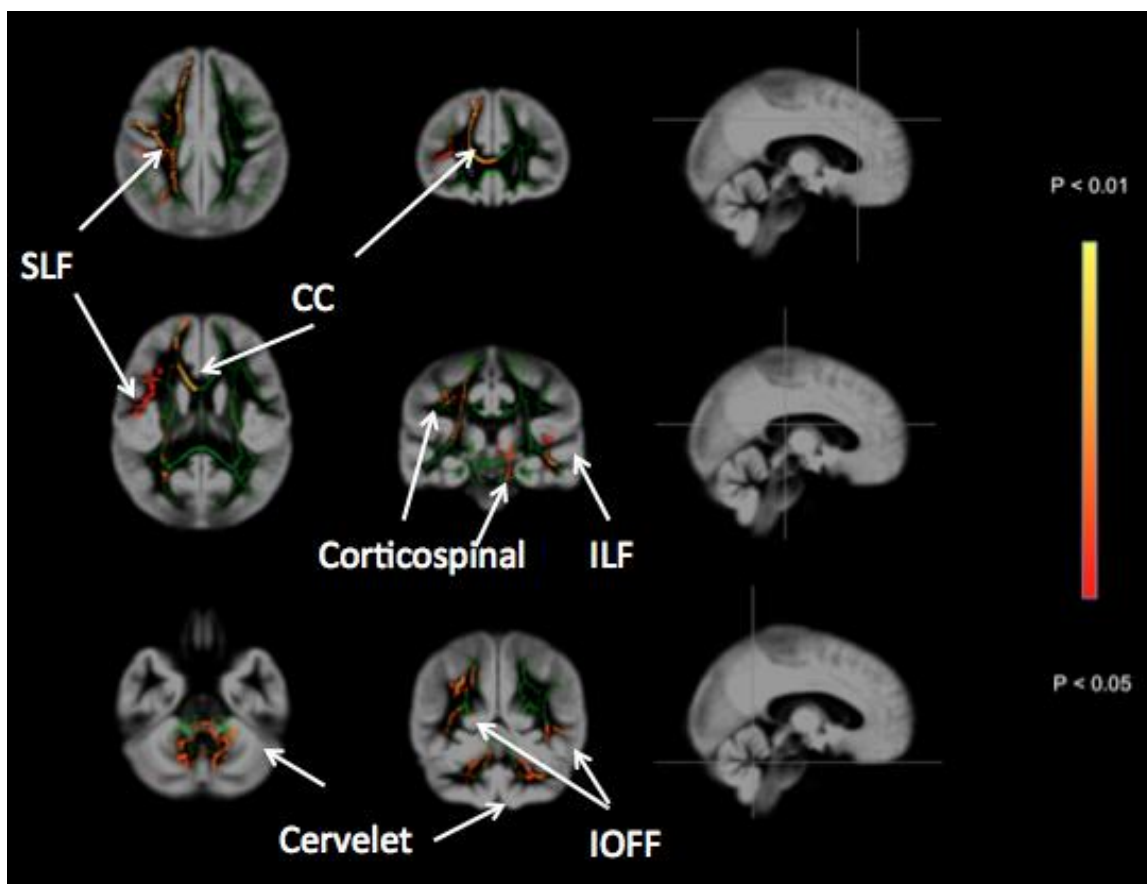


Figure 4 Résultats TBSS pour FA. En jaune ($p_{val} < 0.01$) En rouge ($p_{val} < 0.05$). En vert ($p_{val} > 0.05$) De gauche à droite, coupe transverse, coupe coronale, position sur une coupe sagittale. Abréviation : "SLF" = fascicule supérieur longitudinal, "CC" = corps calleux, "ILF" = fascicule longitudinal inférieur, "IOFF" = fascicule occipito-frontal inférieur

Cluster	Régions	Hémisphère	Coordonnées dans l'espace MNI			Taille du cluster	duMax p value
			X	Y	Z		
Cluster 1	Genu du corps calleux, SLF, forceps minor, tractus corticospinal, IOFF	R	77	153	83	9677	0.02
Cluster 2	Pédoncule supérieur du cervelet	L	99	62	40	5590	0.025
Cluster 3	ILF, IOFF postérieur, tractus corticospinal inférieur	L	126	69	62	3902	0.026

Tableau 4 Résultats de l'analyse TBSS de FA pour les clusters significatifs ($p_{val} < 0.05$).
 Abréviations : "SLF" = fascicule supérieur longitudinal, "IOFF" = fascicule occipito-frontal inférieur, "ILF" = fascicule inférieur longitudinal.

Nous ne trouvons pas de différences en MD, et en diffusivité axiale. Nous trouvons une différence significative en diffusivité radiale dans les régions suivantes : Le corps calleux, le fascicule inférieur longitudinal gauche, les tracts corticaux spinaux bilatéraux, le fascicule supérieur longitudinal bilatéral le fascicule occipito-frontal bilatéral et enfin le pédoncule cérébelleux médian gauche (Tableau 5).

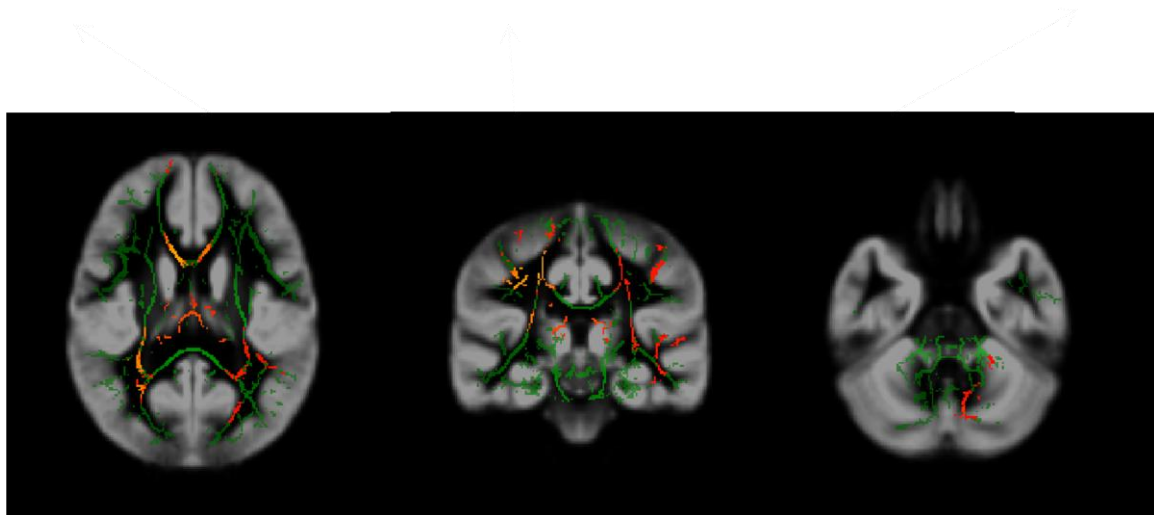


Figure 4 Résultats TBSS pour λ_{radial} En jaune ($p_{val} < 0.01$) en rouge ($p_{val} < 0.05$). En vert ($p_{val} > 0.05$)

Cluster	Régions	Hémisphère	Coordonnées dans l'espace MNI			Taille du cluster	Max p value
			X	Y	Z		
Cluster 1	Genu du corps calleux, SLF, forceps minor, tractus corticospinal, IOFF	R	67	93	115	16102	0.02
Cluster 2	Pédoncule supérieur du cervelet	L	100	62	39	2106	0.34
Cluster 3	ILF, IOFF postérieur, tractus corticospinal inférieur	L	136	106	56	2175	0.42

Tableau 5 Résultats TBSS pour λ_{radial} pour les cluster significatifs corrigés pour les comparaisons multiples (p valeur < 0.05)

5. Discussion

5.1. Analyse des résultats

La matière grise ne montre pas de résultats significatifs. Ce résultat contre la plupart des études montrant une différence dans les régions fronto-temporales. L'absence de résultats significatifs n'a été mise en évidence que dans deux études (Moriya, et al., 2010; Pagsberg, et al., 2007).

L'intégrité de la matière blanche montre des résultats significatifs étendus. Nous trouvons une atteinte de l'ILF, du SLF, le genu du corps calleux et de l'IOFF. Ces tracts sont trouvés dans plus de 45% des études. Toutefois, il existe des différences quand à la latéralité. En accord avec la littérature, l'ILF est plus souvent trouvé du côté gauche. En désaccord, le SLF est plus observé du côté gauche et le splenium est plus observé en comparaison du genu. Nous avons une atteinte bilatérale de l'IOFF alors que la littérature trouve plus fréquemment le côté gauche. Les tracts corticospinaux et le cervelet sont plus rarement trouvés avec plus 30% des études. La latéralité est cohérente en comparaison des autres études.

Nous ne trouvons pas de différences pour MD et la direction axiale. Par contre nous trouvons une différence significative pour la direction radiale étendue regroupant les régions significatives de FA.

Ces résultats ont plusieurs implications. Premièrement nous trouvons nettement moins de résultats de MD et des diffusivité radiales et axiales que pour FA. Ceci implique que FA est une mesure plus sensible afin de mettre en évidence un potentiel déficit, de l'intégrité de la matière blanche. Par contre, il est difficile de statuer sur un problème de myéline ou d'une altération de l'organisation neuronale. Le fait que nous ne trouvons ni de différences en MD ni pour les diffusion axiales et radiales à l'exception du cervelet, il n'est pas possible de statuer en faveur de l'hypothèse de myéline. Deuxièmement l'augmentation de la diffusivité radiale au niveau de cervelet et l'absence de différences de MD, confirmeraient l'hypothèse d'un déficit de myéline de cette structure en opposition d'une dégénérescence axonale, qui hypothétiquement devrait être aussi augmentée dans ce cas.

Les résultats que nous trouvons sont similaires à certaines études (Douaud, et al., 2007; Hao, et al., 2006; Perez-Iglesias, Tordesillas-Gutierrez, Barker, et al., 2010) qui trouvent des déficits étendus. Nous pouvons confirmer l'hypothèse d'un déficit primaire dans le cortex pariétal, nous trouvons le SLF, l'ILF, L'IOFF ainsi que les tracts corticospinaux reliant le cortex pariétal et les autres régions du cortex

Cliniquement, les implications des différents déficits dans les tracts sont diverses. Dans la littérature l'ILF est impliqué dans les symptômes positifs tels que les hallucinations ou les délires (Seok, et al., 2007). Rowland et al. (2009) montrent que le SLF droit est corrélé avec les symptômes négatifs. Le IOFF serait impliqué de manière bilatérale chez Szeszko et al. (2008) avec les symptômes négatifs. Le tract corticospinal est très peu étudié en relation avec les symptômes. Le Genu serait lui aussi impliqué dans les symptômes négatifs (Camchong, Macdonald, Bell, Mueller, & Lim, 2009; Schmahmann, 1998). Le cervelet est impliqué dans les processus émotionnels et cognitifs (Schmahmann, 1998). La latéralisation déficitaire du cervelet montre un déficit dans le traitement de la priorité de l'information, de sa coordination et sa réponse qui sont des processus clé en schizophrénie (Andreasen, Paradiso, & O'Leary, 1998).

Un autre résultat sortant de cette étude est la différence de résultats significatifs entre la matière grise et la matière blanche. De plus nous n'observons pas de correspondance spatiale évidente nous permettant de lier un déficit structurel entre les deux. Une hypothèse sortant de ce résultat est que nous avons affaire à deux mécanismes différents ce qui est en accord partiel avec Tamnes et al. (2010). Nous pourrions parler de primauté des déficits de la matière blanche sur la matière grise. De plus Douaud et al. (2009) postulent un délai dans la maturation de la matière grise et blanche. Il se peut que les déficits de matière grise ne soient pas encore présents et qu'ils apparaîtront plus tard dans le temps. Une mauvaise transmission de l'information supportée par le réseau neuronal aurait des conséquences sur le développement normal de la sélection synaptique du processus de pruning.

Nous confirmons ainsi un déficit de matière blanche dès l'apparition du premier épisode. Au niveau thérapeutique, une intervention précoce montre de meilleurs pronostiques. Elle est d'autant plus justifiée en vue des résultats qui précèdent.

5.2.Limitations

Le nombre de personnes incluses dans cette étude est faible réduisant la puissance du test. Un nombre supérieur de sujets, nous permettrait peut être de mettre en évidence les différents indices d'anisotropie, MD, λ_{axial} , λ_{radial} ainsi que la matière grise. L'absence de résultats significatifs ne signifie pas qu'il y ai une absence de déficit autant dans la myéline que dans l'organisation neuronale ou encore une réduction de la densité corticale.

Bien que nous les ayons mis en covariées, le nombre d'années d'études ainsi que la consommation de cannabis n'étaient pas équivalentes entre les deux groupes. Les deux variables sont fortement corrélées dans nos groupes, ce qui limite l'interprétation de leur influence respective.

Nous sommes réduits à 6 directions augmentant de signal sur bruit. Cela crée des artéfacts du skeleton et fait apparaître le skeleton sur des zones qui sont assurément de la matière grise, malgré que la valeur minimale de FA soit de 0,2.

TBSS résout certains problèmes de normalisation et de statistique, TBSS présente deux problèmes. Le premier est qu'il est peu efficace pour déduire le skeleton lorsque les axes principaux de fibres se croisent. Et deuxièmement, la comparaison des voxels se limite au skeleton et donc au centre des tractus. La forme et la répartition des fibres ne peuvent être investiguées. De plus, la méthode VBM pour la matière blanche a montré moins de sensibilité que TBSS (Focke, et al., 2008). Nous avons utilisé la première méthode pour la matière grise et la deuxième pour la matière blanche. Le nombre de voxel dans le cas de VBM est supérieur que pour TBSS. Le fait que nous trouvions bien plus de résultats avec TBSS qu'avec le VBM, pourrait être due en partie à la sensibilité de la méthode.

5.3.Directions futures

Tout d'abord, il serait très intéressant de revoir ces patients pour un nouveau scanner, afin de confirmer le délai de développement suivi d'une accélération de la réduction de la densité corticale ainsi que la confirmation du déficit de FA. Dans la littérature, les études longitudinales sont rares, actuellement à notre connaissance, il n'en existe qu'une (Douaud, et al., 2009) qui observe une population de premier épisode débutant à l'adolescence et non à l'âge adulte.

L'hétérogénéité des résultats trouvés dans la littérature montre qu'il y a un besoin de rendre les populations plus homogènes en créant des sous-groupes cliniques selon l'âge, la consommation de cannabis, le nombre d'années d'études et les sous-groupes cliniques.

La signification biologique de FA est aussi à explorer. L'utilisation des indices tels que la diffusivité radiale et axiale ainsi que leur dépendance au réseau neuronal doit être aussi investiguer en augmentant le nombre de sujet d'études. La tractographie serait un outil de choix pour comprendre l'organisation neuronale. Cette technique reconstruit un tractus dans l'espace cérébral. Elle permet de mieux localiser les différents tracts et aussi de connaître la direction ainsi que son organisation. Ainsi, Peters et al. (2008) montrent que la répartition des fibres aux extrémités du fascicule unciné est moins étendue chez les premiers épisodes que chez les contrôles, bien que FA en moyenne ne montre pas de différences. La spectroscopie à résonance magnétique, donne aussi des informations quand à la composition chimique de la matière blanche. C'est ce que montre Tand et al. (2007), L'indice FA est corrélé avec le N-acetyl-aspartate (NAA) un marqueur neuronal.

Un lien avec la génétique est aussi à faire. McIntosh et al. (2008), montrent une corrélation entre FA et le gène ERB4, gène impliqué dans les migrations neuronales, les oligodendrocytes et la guidance axonale. Winterer & Konrad (2008), montre que le gène de la neuregulin (NRG1) serait un candidat de choix pour observer les relations avec l'anisotropie.

La relation déficit structurel et cognitif est aussi à explorer. Perez-Iglesias, Tordesillas-Gutierrez, McGuire et al. (2010) montrent pour des déficits qui sont similaires aux nôtres, que FA corrèle avec des fonctions exécutives et motrices.

Pour comprendre les liens imagerie structurelle et fonctionnelle, il sera utile de combiner l'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle que l'électroencéphalographie.

6. Conclusions

La littérature montre un déficit structurel dans la matière blanche et la matière grise. Les régions diffèrent d'une étude à l'autre. Il existe cependant une récurrence des régions fronto-temporale ainsi que pariétales pour la matière grise. Pour la matière blanche, les tracts associatifs fronto-temporaux, occipitotemporaux, pariéto-frontaux ainsi que les fibres projectives, semblent être touchées plus souvent que les tracts frontaux-temporaux. Avec les études développementales, ceci mène à conclure qu'il existe différents processus de maturations pour les deux matières qui seraient déficitaires et présents lors du premier épisode psychotique. Les études combinant les deux sont rares et couvrent peu la tranche d'âge que nous étudions. Notre étude avait pour but de montrer ces différents déficits dans le cas de psychose débutant au début de l'âge adulte.

Nous montrons en effet un déficit de la structure de la matière blanche mais pas de la matière grise. Nous confirmons des résultats précédents dans la littérature pour la matière blanche en trouvant une diminution de FA étendue qui se trouvent dans les régions les plus trouvées dans la littérature. La diffusivité radiale augmente dans les régions de FA diminuées ce qui confirme une hypothèse d'un déficit de myéline. De plus FA semble être un marqueur sensible de la structure neuronale. Dans une perspective développementale, il existe une primauté de l'altération de la matière blanche sur la matière grise, bien qu'une étude longitudinale soit nécessaire afin de le confirmer.

Pour l'avenir, il sera nécessaire de construire des hypothèses afin de comprendre pourquoi il existe des hétérogénéités dans les études trouvées. Les nouvelles techniques de neuroimagerie permettront de mettre en évidence un défaut de structure de l'organisation neuronale ainsi qu'une dépendance à un problème de myéline.

7. Bibliographie

- Adityanjee, Aderibigbe, Y. A., Theodoridis D., Vieweg ,V. R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci.* 53(4):437-48.
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M. and Smith, S. (2007a). Non-linear optimisation. FMRIB technical report TR07JA1 from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M. and Smith, S. (2007b) Non-linear registration, aka Spatial normalisation FMRIB technical report TR07JA2 from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O'Leary, D. S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*, 24, 203-218.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11, 805-821.
- Ashtari, M., Cottone, J., Ardekani, B. A., Cervellione, K., Szeszko, P. R., Wu, J., et al. (2007). Disruption of white matter integrity in the inferior longitudinal fasciculus in adolescents with schizophrenia as revealed by fiber tractography. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 1270-1280.
- Assaf, Y. (2008). Can we use diffusion MRI as a bio-marker of neurodegenerative processes? *Bioessays*, 30, 1235-1245.
- Assaf, Y., & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci*, 34, 51-61.
- Bartzokis, G. (2002). Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation. *Neuropsychopharmacology*, 27, 672-683.
- Basser, P. J., & Jones, D. K. (2002). Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed*, 15, 456-467.
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994a). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*, 103, 247-254.
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994b). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, 66, 259-267.
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, 111, 209-219.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, 15, 435-455.

- Bloemen, O. J. N., de Koning, M. B., Schmitz, N., Nieman, D. H., Becker, H. E., de Haan, L., et al. (2010). White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychol Med*, 40, 1297-1304.
- Camchong, J., Macdonald, A. W., 3rd, Bell, C., Mueller, B. A., & Lim, K. O. (2009). Altered Functional and Anatomical Connectivity in Schizophrenia. *Schizophr Bull*.
- Chan, W.-Y., Yang, G.-L., Chia, M.-Y., Lau, I.-Y., Sitoh, Y.-Y., Nowinski, W. L., et al. (2010). White matter abnormalities in first-episode schizophrenia: a combined structural MRI and DTI study. *Schizophr Res*, 119, 52-60.
- Cheung, V., Cheung, C., McAlonan, G. M., Deng, Y., Wong, J. G., Yip, L., et al. (2008). A diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Psychol Med*, 38, 877-885.
- Dekker, N., Schmitz, N., Peters, B. D., van Amelsvoort, T. A., Linszen, D. H., & de Haan, L. (2010). Cannabis use and callosal white matter structure and integrity in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*, 181, 51-56.
- Douaud, G., Mackay, C., Andersson, J., James, S., Quested, D., Ray, M. K., et al. (2009). Schizophrenia delays and alters maturation of the brain in adolescence. *Brain*, 132, 2437-2448.
- Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Vickers, J., et al. (2007). Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*, 130, 2375-2386.
- Farrow, T. F., Whitford, T. J., Williams, L. M., Gomes, L., & Harris, A. W. (2005). Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 58, 713-723.
- Focke, N. K., Yogarajah, M., Bonelli, S. B., Bartlett, P. A., Symms, M. R., & Duncan, J. S. (2008). Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage*, 40, 728-737.
- Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., et al. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *Neuroimage*, 39, 52-61.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 8174-8179.
- Gogtay, N., Lu, A., Leow, A. D., Klunder, A. D., Lee, A. D., Chavez, A., et al. (2008). Three-dimensional brain growth abnormalities in childhood-onset schizophrenia visualized by using tensor-based morphometry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 15979-15984.
- Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2008). Childhood-onset schizophrenia: insights from neuroimaging studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47, 1120-1124.

- Gogtay, N., & Thompson, P. M. (2010). Mapping gray matter development: implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn*, 72, 6-15.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14, 21-36.
- Gulani, V., Webb, A. G., Duncan, I. D., & Lauterbur, P. C. (2001). Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magn Reson Med*, 45, 191-195.
- Hao, Y., Liu, Z., Jiang, T., Gong, G., Liu, H., Tan, L., et al. (2006). White matter integrity of the whole brain is disrupted in first-episode schizophrenia. *Neuroreport*, 17, 23-26.
- Horsfield, M. A. (1999). Mapping eddy current induced fields for the correction of diffusion-weighted echo planar images. *Magn Reson Imaging*, 17, 1335-1345.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163, 195-205.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17, 825-841.
- Jenkinson, M., & Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*, 5, 143-156.
- Job, D. E., Whalley, H. C., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2005). Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage*, 25, 1023-1030.
- Jones, D. K., Symms, M. R., Cercignani, M., & Howard, R. J. (2005). The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage*, 26, 546-554.
- Karlsgodt, K. H., Niendam, T. A., Bearden, C. E., & Cannon, T. D. (2009). White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry*, 66, 562-569.
- Konrad, A., & Winterer, G. (2008). Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull*, 34, 72-92.
- Kubicki, M., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., et al. (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*, 17, 1711-1719.
- Kumra, S., Ashtari, M., Cervellione, K. L., Henderson, I., Kester, H., Roofeh, D., et al. (2005). White matter abnormalities in early-onset schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44, 934-941.
- Kyriakopoulos, M., Bargiotas, T., Barker, G. J., & Frangou, S. (2008). Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 23, 255-273.
- Kyriakopoulos, M., & Frangou, S. (2009). Recent diffusion tensor imaging findings in early stages of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 22, 168-176.

- Kyriakopoulos, M., Perez-Iglesias, R., Woolley, J. B., Kanaan, R. A., Vyas, N. S., Barker, G. J., et al. (2009). Effect of age at onset of schizophrenia on white matter abnormalities. *Br J Psychiatry*, *195*, 346-353.
- Kyriakopoulos, M., Vyas, N. S., Barker, G. J., Chitnis, X. A., & Frangou, S. (2008). A diffusion tensor imaging study of white matter in early-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *63*, 519-523.
- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*, *40*, 1044-1055.
- McIntosh, A. M., Moorhead, T. W., Job, D., Lymer, G. K., Munoz Maniega, S., McKirdy, J., et al. (2008). The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. *Mol Psychiatry*, *13*, 1054-1059.
- Moriya, J., Kakeda, S., Abe, O., Goto, N., Yoshimura, R., Hori, H., et al. (2010). Gray and white matter volumetric and diffusion tensor imaging (DTI) analyses in the early stage of first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, *116*, 196-203.
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, *15*, 1-25.
- Pagsberg, A. K., Baare, W. F., Raabjerg Christensen, A. M., Fagerlund, B., Hansen, M. B., Labianca, J., et al. (2007). Structural brain abnormalities in early onset first-episode psychosis. *J Neural Transm*, *114*, 489-498.
- Paillere-Martinot, M., Caclin, A., Artiges, E., Poline, J. B., Joliot, M., Mallet, L., et al. (2001). Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res*, *50*, 19-26.
- Perez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutierrez, D., Barker, G. J., McGuire, P. K., Roiz-Santianez, R., Mata, I., et al. (2010). White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, *49*, 199-204.
- Perez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutierrez, D., McGuire, P. K., Barker, G. J., Roiz-Santianez, R., Mata, I., et al. (2010). White matter integrity and cognitive impairment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, *167*, 451-458.
- Peters, B. D., de Haan, L., Dekker, N., Blaas, J., Becker, H. E., Dingemans, P. M., et al. (2008). White matter fibertracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of psychosis. *Neuropsychobiology*, *58*, 19-28.
- Peters, B. D., Dingemans, P. M., Dekker, N., Blaas, J., Akkerman, E., van Amelsvoort, T. A., et al. (2010). White matter connectivity and psychosis in ultra-high-risk subjects: a diffusion tensor fiber tracking study. *Psychiatry Res*, *181*, 44-50.
- Pierpaoli, C., Barnett, A., Pajevic, S., Chen, R., Penix, L. R., Virta, A., et al. (2001). Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*, *13*, 1174-1185.

- Rowland, L. M., Spieker, E. A., Francis, A., Barker, P. B., Carpenter, W. T., & Buchanan, R. W. (2009). White matter alterations in deficit schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1514-1522.
- Rueckert, D., Sonoda, L. I., Hayes, C., Hill, D. L., Leach, M. O., & Hawkes, D. J. (1999). Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging*, 18, 712-721.
- Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Perez-Gomez, M., Vendrell, P., Junque, C., Bargallo, N., et al. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage*, 19, 365-375.
- Schmahmann, J. D. (1998). Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends Cogn Sci*, 2, 362-371.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31, 1487-1505.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S208-219.
- Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, 44, 83-98.
- Song, S.-K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S.-J., Sun, S.-W., Cross, A. H., et al. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, 26, 132-140.
- Szeszko, P. R., Ardekani, B. A., Ashtari, M., Kumra, S., Robinson, D. G., Sevy, S., et al. (2005). White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*, 162, 602-605.
- Szeszko, P. R., Robinson, D. G., Ashtari, M., Vogel, J., Betensky, J., Sevy, S., et al. (2008). Clinical and neuropsychological correlates of white matter abnormalities in recent onset schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33, 976-984.
- Tamnes, C. K., Ostby, Y., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Walhovd, K. B. (2010). Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cereb Cortex*, 20, 534-548.
- Tang, C. Y., Friedman, J., Shungu, D., Chang, L., Ernst, T., Stewart, D., et al. (2007). Correlations between Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Magnetic Resonance Spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic patients and normal controls. *BMC Psychiatry*, 7, 25-25.
- Wheeler-Kingshott, C. A., & Cercignani, M. (2009). About "axial" and "radial" diffusivities. *Magn Reson Med*, 61, 1255-1260.

- Whitford, T. J., Farrow, T. F., Gomes, L., Brennan, J., Harris, A. W., & Williams, L. M. (2005). Grey matter deficits and symptom profile in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 139, 229-238.
- Whitford, T. J., Grieve, S. M., Farrow, T. F., Gomes, L., Brennan, J., Harris, A. W., et al. (2006). Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *Neuroimage*, 32, 511-519.
- Williams, L. M. (2008). Voxel-based morphometry in schizophrenia: implications for neurodevelopmental connectivity models, cognition and affect. *Expert Rev Neurother*, 8, 1049-1065.
- Woolrich, M. (2008). Robust group analysis using outlier inference. *Neuroimage*, 41, 286-301.