

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

Le Lundi 5 Octobre 2020 à Poitiers

Par Monsieur Christophe BOULLLOUD

Né le 16 janvier 1990 à Paris 14

**Recherche de modifications du faisceau accumbo-frontal en imagerie par
résonance magnétique de diffusion et tractographie dans 3 populations de
patientes atteintes d'anorexie mentale, de troubles obsessionnels compulsifs
et de volontaires saines : rappels bibliographiques, résultats préliminaires
d'une étude prospective multicentrique**

COMPOSITION DU JURY

Président : **Monsieur le Professeur Philippe RIGOARD**

Membres : **Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN**
Monsieur le Professeur Jean-Luc HOUETO
Madame le Docteur Ghina HARIKA-GERMANNEAU

Directeurs de thèse : **Monsieur le Docteur Philippe PAGE**
Monsieur le Professeur Benoit BATAILLE †

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

Le Lundi 5 Octobre 2020 à Poitiers

Par Monsieur Christophe BOULLLOUD

Né le 16 janvier 1990 à Paris 14

**Recherche de modifications du faisceau accumbo-frontal en imagerie par
résonance magnétique de diffusion et tractographie dans 3 populations de
patientes atteintes d'anorexie mentale, de troubles obsessionnels compulsifs
et de volontaires saines : rappels bibliographiques, résultats préliminaires
d'une étude prospective multicentrique**

COMPOSITION DU JURY

Président : **Monsieur le Professeur Philippe RIGOARD**

Membres : **Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN**
Monsieur le Professeur Jean-Luc HOUETO
Madame le Docteur Ghina HARIKA-GERMANNEAU

Directeurs de thèse : **Monsieur le Docteur Philippe PAGE**
Monsieur le Professeur Benoit BATAILLE †

HOMMAGE

Au Professeur Benoît Bataille,

Vous qui étiez, dès le départ, à l'origine de ce projet qui vous tenait à coeur ;

Vous qui m'avez aiguillé dans mes recherches, soutenu dans la construction et l'élaboration de ce travail ;

Vous qui m'avez aidé à ne pas baisser les bras malgré les difficultés ;

J'ai l'immense tristesse de soutenir cette thèse aujourd'hui sans votre présence. Votre disparition laisse un vide immense, pour moi, pour vos élèves, vos collègues, vos amis, votre famille et bien sur dans le service de neurochirurgie de Poitiers.

Que de bons souvenirs me reviennent en tête au moment d'écrire ce texte : la fameuse « visite-petit dej' » du vendredi matin, où la pédagogie et l'apprentissage le disputaient à la bonne humeur ; les heures passées à deviser dans votre bureau, de neurochirurgie, de sciences, de voyages, d'actualités ; le bloc opératoire, où vos aptitudes exceptionnelles s'exprimaient dans toutes les sous-spécialité de notre belle discipline, et où j'ai tellement pu apprendre grâce à vous.

Je vous dois par ailleurs l'essentiel de ma formation en stimulation cérébrale profonde, dont vous avez été un pionnier en France à Poitiers, et je me sens profondément honoré d'avoir pu être votre élève.

Vous étiez l'archétype même de l'image que j'ai d'un grand chef de service et d'un grand professeur, talentueux, généreux, drôle, à l'écoute, toujours dans le consensus plutôt que dans la division.

Je ne vous oublierai pas, et j'aurai à coeur de préserver votre souvenir et de transmettre ce que vous avez pu m'apprendre à d'autres.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Philippe Rigoard,

Tu me fais l'honneur de présider ce jury de thèse. Ce travail n'aurait pas été possible sans les travaux précurseurs que tu avais effectué pour ta propre thèse, il y a de cela 14 ans maintenant, à une époque où les notions d'IRM fonctionnelle et de tractographie n'étaient pas encore ce qu'elles sont aujourd'hui. Dès le début de mon internat, je pense pouvoir dire que nous avons réussi à instaurer ensemble une relation de confiance, de respect et d'amitié, et j'ai énormément appris à tes côtés durant toutes ces années. Que de temps passé ensemble au bloc, parfois à des horaires impossibles. Grâce à toi, j'ai pu progressivement prendre confiance en moi et en mes capacités à gérer une intervention convenablement ; mais j'ai également pu profiter de ton investissement exceptionnel auprès des patients, parfois sur des pathologies au delà de tout recours. Tu dégages une énergie incroyable, qui se répercute forcément sur les gens qui t'entourent. J'aurais plaisir à travailler avec toi à l'avenir ... et si j'avais su que j'irai à un festival de musique électronique avec un de mes professeurs en arrivant à Poitiers, je pense que j'aurais signé 2 fois !

Au Docteur Philippe Page,

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail. Notre arrivée quasi-synchronisée à Poitiers, en tant qu'anciens parisiens, nous a sans doute rapprochés dès le début. Je ne pense pas exagérer en disant que j'ai trouvé un second père en toi, un ami autant qu'un maître (même si cette expression nous aura bien fait rire !), un formateur avisé d'un jeune interne autant qu'un soutien dans les moments difficiles. Je pense que tu es celui avec lequel j'ai passé le plus de temps à opérer, tu m'as rapidement « lâché » les commandes, alors l'essentiel de ce que je sais aujourd'hui en neurochirurgie crânienne, je te le dois. Ta profonde humanité, tes qualités chirurgicales, ta capacité de travail et ta bonne humeur débordante (bon, sauf quand il s'agit d'administratif ou d'informatique !) sont des éléments essentiels à la neurochirurgie poitevine. Tu occuperas toujours une place à part pour moi, et j'espère que l'on continuera à travailler ensemble le plus longtemps possible.

Au Professeur Rémy Guillevin,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail, que j'ai eu la chance de pouvoir mener à vos côtés, dans votre laboratoire DACTIM-MIS. Je ne saurais jamais trop vous remercier d'avoir accepté que je conduise mon master 2, puis mon travail de thèse, dans ce cadre, où j'ai été si bien accueilli et conseillé pendant ces quelques années. C'est un plaisir de travailler avec vous au quotidien, votre sollicitude, vos conseils et votre disponibilité étant des plus agréables. J'espère pouvoir continuer à en bénéficier pour la suite de ma carrière.

Au Professeur Jean-Luc Houeto,

Vous avez accepté au pied levé de remplacer le Professeur Bataille et de me faire l'honneur de juger ce travail. Même si, dans le cadre des interventions de stimulation cérébrale profonde, cela fait plusieurs années que nous nous croisons, c'est véritablement durant ce semestre si particulier passé dans votre service de mouvements anormaux que j'ai pu vraiment faire votre connaissance. J'ai énormément apprécié votre approche de ces pathologies, votre relation très franche et humaine avec vos patients, et j'ai beaucoup appris de vous sur ces maladies dont je ne faisais auparavant qu'effleurer la subtilité et la complexité. Vous êtes désormais parti vers de nouveaux horizons à Limoges, mais j'espère sincèrement que nos chemins seront amenés à se recroiser.

Au Docteur Ghina Harika-Germaneau,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, en plus d'y avoir pris une part plus que capitale en m'aidant à monter ce protocole et, bien sûr, en t'occupant du recrutement des patientes à Laborit ; le mérite te revient donc autant qu'à moi. C'est un plaisir de te voir et de discuter avec toi, tu es toujours d'humeur égale et tes patients ne mesurent sans doute pas la chance qu'ils ont de t'avoir à leurs côtés. Nul doute que nous serons encore, à l'avenir, amenés à travailler ensemble, pour mon plus grand plaisir.

Aux différents enseignants que j'ai eu la chance de croiser durant mon cursus,

Au Professeur Wager, merci pour votre suivi de mon internat et pour tout ce que j'ai pu apprendre sur les tumeurs cérébrales et le reste à vos côtés pendant ces quelques années. Ainsi que pour m'avoir fait découvrir les bases de la tractographie cérébrale, au coeur du travail que je présente aujourd'hui.

Au Professeur Jaafari, vous avez dès le début accepté que votre service soit impliqué dans ce projet qui nous tenait à coeur, au Professeur Bataille et à moi-même. Vous m'avez suggéré certaines idées et distillé d'excellents conseils, et j'ai toujours eu droit à un accueil chaleureux de votre part lorsque je vous croisais à l'Unité de Recherche Clinique de Laborit. J'espère que la collaboration entre votre service et le mien sera encore, à l'avenir, porteuse de beaux projets.

Au Professeur Pries, vous êtes une source d'inspiration pour un chirurgien en herbe tel que moi. Vous avez beaucoup oeuvré pour l'orthopédie et tout particulièrement la chirurgie de la scoliose depuis ses débuts en France, histoire que je connais maintenant parfaitement grâce à vous, qui en êtes le formidable acteur et rapporteur. Je me souviens encore de la première scoliose que j'ai pu opérer avec vous, beaucoup d'appréhension avant la chirurgie, mais un plaisir immense de se voir confier des responsabilités et d'apprendre de vous pendant l'intervention. Hors du bloc, j'ai toujours plaisir à vous croiser, parler avec vous, et profiter de votre sagesse. Comme vous me l'avez dit un jour, la chirurgie c'est « Savoir, savoir-faire et faire savoir ». Je crois que cette phrase ne peut pas mieux s'appliquer qu'à vous.

Au Professeur Lot, merci pour votre enseignement au bloc et pour votre accessibilité et votre gentillesse pendant ce semestre parisien.

Aux neurochirurgiens du H3C,

Au Docteur Blanc, merci pour ta confiance et ton enseignement au bloc opératoire. Ce n'est pas peu dire que tu as de l'or dans les mains, tout en restant modeste et accessible, c'est toujours un plaisir de travailler avec toi (tout en sachant que quoi qu'il arrive, à 12h00 on sera en train de manger à l'internat) !

Au Docteur El Hajj, à la fois ancien co-interne et maintenant chef, que de temps passé avec toi au bloc, à gérer le service, en cours de DES ou de DU, à essayer de te parler alors que tu

es obnubilé sur ton téléphone sur je ne sais quel obscur jeu vidéo, avec pour seule réponse le désormais fameux « Tarlouze » ; durant ces 6 années, j'ai pu voir ta progression impressionnante au bloc et je suis content d'avoir pu y assister. J'espère qu'on continuera à travailler ensemble.

Au Docteur Cochereau, même si tu es arrivé au moment où la suite de l'internat m'éloignait un peu du H3C, j'ai pu profiter pendant les astreintes de ta sympathie et de tes connaissances. J'espère qu'une belle carrière t'attend au sein de la neurochirurgie Poitevine.

Aux chirurgiens de l'Unité Rachis, Neurostimulation et Handicap,

Au Docteur Teyssedou, depuis mon premier semestre à Poitiers, j'ai eu l'occasion de faire ta connaissance, et je m'en sens extrêmement chanceux. Pardon, mais quel kiff de travailler avec toi, dans une ambiance détendue voire surréaliste (Yoddeleling, festivals de métal roumains, chants de gorge Inuits et vidéos de Seth Gecko pour ne citer qu'eux) mais néanmoins toujours pédagogique ; j'ai beaucoup, beaucoup appris grâce à toi et à nos longues conversations dans votre bureau, entourés d'un épais nuage de fumée, mais également au bloc où tout te semble facile. Tu es une source d'inspiration pour la chirurgie du rachis, et j'espère avoir encore beaucoup de temps à passer avec toi au bloc.

Au Docteur Swennen, bien que notre rencontre se soit faite un peu sur le tard, j'ai découvert bien plus qu'une super chef en travaillant avec toi. Tu as une capacité de travail hors du commun, une grande connaissance de la chirurgie rachidienne, un niveau d'exigence élevé envers les autres et envers toi-même, et j'ai pu profiter de toutes ces qualités à chaque instant passé dans l'Unité Rachis. Mais tu sais également écouter, conseiller et t'amuser en dehors du travail, ce en quoi nous partageons pas mal de points communs. Toutes ces raisons font que je te considère désormais autant comme ma chef que comme une très bonne amie. Vivement qu'on puisse retravailler ensemble !

Au Docteur Moufid, merci pour tes conseils, ta sympathie. Tu es quelqu'un d'assez discret, mais ton niveau au bloc opératoire rappelle combien tu es précieux pour ce service, et combien des jeunes comme moi ont à apprendre de toi.

Au Docteur Vendevre, dès le début de mon internat, tu m'as fait confiance et confié un travail de recherche qui a mis du temps à éclore (qu'est ce que je me serai pris la tête sur ces fractures split) ! Cependant, grâce à toi, j'ai pu découvrir le rigueur nécessaire à la production d'un travail scientifique de qualité. Tu as toujours été disponible lorsque j'en ai eu

besoin, et je suis très satisfait d'avoir pu réaliser ce travail avec toi, à la fois d'un point de vue personnel, mais aussi parce que cela traduit bien, je pense, les possibilités offertes par la collaboration entre orthopédistes et neurochirurgiens. Tu seras bientôt de retour à Poitiers pour finaliser ton accession au titre de Professeur, aussi je te souhaite une belle carrière universitaire.

Au Docteur Cam, P.CAM, PC ou PDCG pour les intimes, quelque soit le surnom, que de bons moments passés avec toi au bloc ou en dehors, dans ton bureau à s'envoyer des « tiges » comme tu le dis, et écouter du rap confidentiel ou de la techno avant-gardiste. On a débuté la stimulation cérébrale en même temps, et on a progressé ensemble. Tu es parti vers de nouveaux horizons Nantais, où je te souhaite beaucoup de réussite et d'épanouissement.

Au Docteur Delmotte, malheureusement nous ne nous sommes croisés que l'équivalent de 3 semestres avant ton départ pour Lyon, mais mon intérêt pour la chirurgie du rachis vient en grande partie de toi, avec qui j'ai passé beaucoup de temps au bloc alors que je n'étais qu'un petit interne de premier semestre. Tu es un chirurgien exceptionnel, adoré de ses patients, modeste et pédagogue. C'était un plaisir de te revoir à Lyon dernièrement, et j'espère qu'on sera amenés à rapidement se recroiser.

Aux neurochirurgiens de la Fondation Rothschild,

Au Docteur D'Hardemare, je ne sais comment vous remercier. Depuis cette petite « pige » que je suis venu effectuer pendant une semaine à Rothschild en septembre 2017, nous sommes restés en contact, et j'ai finalement pu rejoindre la Fondation pour un inter-CHU en juin 2020, malgré le Covid. Dès le début, vous m'avez valorisé et confié des responsabilités, vous m'avez fait confiance malgré mes erreurs, j'ai pu reprendre et peaufiner mes connaissances sur la stimulation cérébrale profonde en opérant avec un spécialiste tel que vous, et j'ai découvert ce que le mot « excellence » signifiait dans ce domaine. J'apprécie beaucoup votre calme et votre pragmatisme, au bloc comme en dehors, et j'espère continuer à bénéficier de vos enseignements et travailler avec vous encore longtemps.

Au Docteur Le Guérinel, merci de m'avoir accueilli et fait confiance malgré les conditions défavorables de cet inter-CHU en pleine sortie de crise sanitaire. Vous avez été d'une grande sympathie, et j'ai beaucoup apprécié l'ambiance de travail que vous avez instauré dans ce service.

Au Docteur Rogers, je suis venu sur tes blocs dès mon arrivée à la Fondation, sans doute attiré par le fait que tu opères beaucoup de rachis, et que nous suivions le DIU ensemble. Grand bien m'en a pris car je pense pouvoir dire qu'on s'est très bien entendus, j'ai beaucoup apprécié que tu prennes le temps de me demander mon avis et de discuter sur certains dossiers, et bien évidemment que tu m'aies laissé une grande autonomie au bloc en me lâchant la main. J'espère qu'on continuera à pouvoir opérer ensemble (j'attends toujours la première OTP à Rothschild !!), et aller boire des coups une fois la satisfaction du travail accompli.

Au Docteur Kourilsky, tout comme avec Alister, on s'est bien entendus dès le début, et tout comme lui tu m'as rapidement fait confiance et lâché la main (encore désolé pour ce départ pour urgence TGV sur ce bloc de l'enfer un vendredi soir !). Je te remercie pour tout ce que j'ai pu apprendre.

Au Docteur Bourdillon, merci pour ton enseignement, et tes jeux de mots et traits d'esprit qui ambientent les staffs de la Fondation

Au Docteur Chauvet, merci pour ces blocs où tu m'as lâché la main, pour ta bonne humeur et ton humour. Tu es quelqu'un de très talentueux, et tu sais donner confiance aux internes avec qui tu opères.

Au Docteur Aldea, je te connais depuis mon passage comme externe à l'hôpital Foch (même si tu ne me connaissais pas !), et j'avais déjà eu vent de tes incroyables aptitudes chirurgicales ainsi que de ta gentillesse. J'ai eu la chance d'en profiter un peu pendant ce semestre parisien, et je t'en remercie.

Au Docteur Bellaid, c'est toujours un plaisir d'être au bloc avec toi le mercredi. J'ai apprécié opérer avec toi, bien sûr, mais aussi tes conseils avisés, tes encouragements, ta gentillesse et ta compréhension pour mes quelques départs précoces du bloc pour cause de thèse en retard. Et bien évidemment un grand merci pour ta relecture précieuse.

Au Docteur Ferrand-Sorbets, j'ai été très heureux de te rencontrer, d'autant plus que tu es une ancienne de Poitiers ! J'ai découvert à tes côtés un aspect de la neurochirurgie que je ne connaissais pas encore et que tu maîtrises à merveille, la neurochirurgie pédiatrique et tout particulièrement la chirurgie de l'épilepsie. SEEG, callosotomie, ablation de tubers ... que d'interventions intéressantes que tu as le don de faire découvrir dans la bonne humeur.

Au Docteur Dorfmueller, même si nous n'avons pas énormément opéré ensemble, j'ai été impressionné par ce premier bloc, une hémisphérotomie, que j'ai eu la chance de pouvoir faire avec vous. Au delà de l'aspect opératoire, j'ai pris plaisir à discuter avec vous, et j'ai apprécié votre calme et votre sympathie en toutes circonstances.

Au Docteur Bekaert, merci également pour ta sympathie et ces quelques blocs où nous avons pu opérer ensemble.

Au Docteur Alkhairy, merci pour ta bonne humeur communicative. Quel talent et quelle capacité de travail ! Nul doute que tu continueras encore à te perfectionner, mais tu es déjà à un niveau exceptionnel !

Enfin à Laurent Goetz, grâce à toi , j'ai découvert la plus-value d'avoir un autre regard, non médical mais néanmoins expérimenté, c'est le moins que l'on puisse dire, sur la stimulation cérébrale profonde. Tu as apporté à la Fondation un bagage que bien peu de gens peuvent se targuer de posséder dans ce domaine, une rigueur scientifique certaine, et même si je n'ai pas eu le temps d'en profiter au maximum pendant ce semestre, j'espère pouvoir le faire à l'avenir !! Un grand merci également pour ta relecture.

Aux neurologues du H3B qui m'ont si bien accueilli durant ce semestre passionnant et marqué par le Covid :

Au Docteur Isabelle Benatru, je te connaissais déjà mais quel plaisir de travailler avec toi au jour le jour durant ce semestre de pandémie. Tu as une connaissance impressionnante de la neurologie, tu es très consciencieuse, tu as toujours été disponible pour répondre à mes questions, et tout ceci fait que tes patients et ton service sont gérés de façon formidable. J'ai passé 6 mois géniaux en neurologie et c'est en grande partie grâce à toi ; j'espère que nous continuerons à travailler ensemble sur ces patients candidats à la stimulation cérébrale profonde lorsque je serai de retour à Poitiers.

Au Docteur Foucaud Duboisgueheneuc, pour ta sympathie, tes connaissances astronomiques dans le domaine de la cognition, et pour ces discussions enrichissantes sur divers mécanismes du fonctionnement cérébral.

Aux Docteurs Adrian Julian, Lauriane Chambrier et Nicolas Maubeuge, la nouvelle génération de neurologues poitevins, pour ce qu'ils ont pu m'apprendre, leur disponibilité et un certain concours de burgers dont je me souviendrais !

Au Docteur Véronique Stahl, pour tous ses bons conseils sur l'épilepsie et sa disponibilité

Au Dr Isabelle Caballero, on a commencé l'internat en même temps mais tu l'as fini bien avant moi ! Ça a toujours été un plaisir de travailler avec toi, et merci pour les EEG et les conseils durant ce semestre médical !

Aux psychiatres du CH Esquirol, à Limoges

Au Docteur Sazerat et au Docteur Brignon, pour m'avoir accueilli dans leur service pour présenter le projet à l'origine de ce travail, m'avoir fait confiance, donné de leur temps et permis d'inclure leurs patientes suivies pour anorexie dans cette étude. Sans vous, ce travail et les différentes publications qui en découleront n'auraient pas été possibles, et je tiens à vous en remercier sincèrement.

A ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au laboratoire DACTIM-MIS

A Matthieu Naudin, bien sur, sans qui une part importante de ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Tout comme pour Ghina, le mérite de ce travail te revient tout autant qu'à moi. Dès mon arrivée au laboratoire DACTIM, nous avons été amenés à travailler ensemble. Grâce à tes connaissances et ton formidable talent de programmation, tu as pu créer la seule chose que je n'aurais pas pu faire moi-même : l'algorithme de traitement qui a servi à l'analyse des imageries de ce travail. C'était un plaisir de travailler avec toi, pour ta sympathie, ton sérieux et ta disponibilité. Je n'ai aucun doute sur le fait que nous terminerons ce travail ensemble, et j'espère avoir à l'avenir beaucoup de nouvelles occasions de remettre ça et de profiter de ton savoir et de ta gentillesse.

A Carole Guillevin, qui tout comme le Pr Guillevin et Matthieu, m'a accepté dans son laboratoire et a été la première à m'aider depuis le début de ce projet en master 2. Tu es une personne rigoureuse, organisée, sympathique, avec qui j'ai beaucoup de plaisir à travailler, et sans qui ce projet n'aurait pas pu se faire ; j'espère que cette collaboration sera amenée à se reproduire.

A mes co-internes de neurochirurgie et de rachis

Sylvain, bien sur, tu as été un guide pour moi durant les premiers semestres d'internat, et tu es devenu un ami avec qui j'ai toujours plaisir à discuter de neurochirurgie ou d'autres choses. Je t'ai vu progresser et évoluer durant toutes ces années, professionnellement et personnellement, avec toujours cette rigueur qui te caractérise. Que de souvenirs de congrès, de vouvoiement (Ecoutez, Sylvain ...), de fous rires, de Star Wars, et bien plus encore (qu'est ce que tu nous auras tanné avec ce foutu crossfit) ! Tu es malheureusement parti à Lyon, terminant ton internat sur un magnifique travail de thèse, et tu sembles t'épanouir là-bas, d'autant plus maintenant que Justine t'a rejoint et qu'un heureux événement est proche. Je vous souhaite en tout cas beaucoup de bonheur.

Tania, j'ai été témoin de ton arrivée dans le service, et j'ai également pu suivre ton évolution. De très discrète et timide, tu t'es progressivement affirmée dans un milieu pas toujours évident, et tu as su faire ta place au sein de ce service. C'est un plaisir de travailler avec toi, même si on passera sur les borborygmes caractérisant parfois ta communication quand quelque chose te déplaît (Mmhhhhhhh !!). La fin de ton internat approche aussi, alors je ne peux que te souhaiter plein de courage pour ces 2 années qui te reste

Jonathan, même si tu as quitté la voie de la neurochirurgie pour des horizons plus propofoliques, je n'oublierai pas les 2 années qu'on a passé ensemble comme co-internes. Tu resteras « ma petite poule en sucre », toi-même tu sais !

Charles, tu es parti également vers de nouveaux horizons brestois, où tu sembles prendre beaucoup de plaisir à ce que tu fais. Me reviennent en mémoire nos années d'internat ensemble, les congrès lointains et nos discussions à bâtons rompus pendant les heures de trajet. Et pas mal de soirées également ... !

Nicolas M, tu as été ma révélation depuis le semestre où tu es passé en neurochirurgie ; quelle chance que tu te sois ensuite destiné au rachis, ça nous aura permis de travailler ensemble à de nombreuses occasions. Gros bosseur, organisé, dévoué, et surtout véritable orthopédiste dans l'âme, qu'est ce qu'on se sera marrés ! Ton départ vers le bout du monde va malheureusement me priver de cet accent du Sud chantant, des comptes rendus de dégustation à O'Tacos, et surtout de ta bonne humeur communicative. En espérant te revoir bientôt en métropole !

Yann Breton, le rachis-men qui venait de Rennes, quel kiff ca aura été de bosser avec toi pendant un semestre ! Toujours calme, toujours prêt pour des « grosses branlées » comme qui dirait, et toujours opérationnel pour faire la fête, j'espère que tu pourras rester à Poitiers à l'avenir, qu'on puisse envoyer de la vis ensemble !

Aux internes d'orthopédie avec qui j'ai eu plaisir à travailler pendant les semestres en Unité Rachis, Nicolas Pointet, Romain Delmon, Thomas Druart, Clément Cazemajou

A Gwennaëlle et Camille, ce semestre d'été passé ensemble au H3C aura été difficile (je me souviens de la guerre pour dormir 20 minutes sur le lit de camp de ce qui nous servait de « bureau »), mais il nous aura soudé et j'ai toujours plaisir à vous retrouver autour d'un verre. Pour vous aussi c'est la période des thèses, alors je vous souhaite beaucoup de réussite !

A Anne-Sophie et Irina, ce semestre parisien m'aura permis de vous rencontrer, et j'ai pris plaisir à travailler avec vous dans une ambiance détendue.

A mes co-internes neurologues

Alexandre, William, Guillaume (team H3B), Mathilde D, Mathilde R, Chloé, Laury, Maya, (team H3D) et Marie (team électrophy), je ne pensais pas en arrivant en neurologie avoir la chance de travailler avec des personnes aussi gentilles et dévouées (et aussi fan de soirées, il faut bien le dire). Vous avez été géniaux de A à Z, je n'ai jamais eu l'impression de venir d'une autre spécialité, et vous m'avez beaucoup appris sur la neurologie. Plus que des co-internes, vous êtes pour moi des amis, et j'espère qu'on aura à nouveau la chance de travailler ensemble à l'avenir, et d'aller boire des coups bien sur !

Au service de neurochirurgie du CHU de Poitiers

Palisse, bien sur, comment ne pas te remercier ? Tu as été le pilier du H3C pendant plus de 40 ans, voyant passer toutes les générations d'internes. Je garderai toujours le souvenir de nos discussions footbalistiques (au fait, allez Paris !!) et de notre amour partagé pour la dive bouteille, comme l'écrivait Rabelais (j'ai d'ailleurs toujours un certain cadeau dans ma cave, c'est sans doute le pari que j'ai été le plus heureux de gagner de ma vie). Et bien sur, de ta gentillesse et de ton importance dans l'ambiance de ce service. Tu es maintenant partie profiter d'une retraite bien méritée, mais j'espère qu'on gardera contact et que tu continueras à passer de temps à autre au H3C (surtout les lendemains de défaite de l'OM, s'il te plait) !!

Et tous les autres, infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, qui m'ont toujours bien accueilli, et qui accomplissent tous les jours avec le sourire leur travail difficile mais ô combien valorisant, au chevet des patients.

Aux équipes des blocs du CHU de Poitiers

Impossible là encore de nommer tout le monde, mais soyez certains que je garde en mémoire tous les bons moments passés ensemble lors des longues heures de bloc, et en dehors.

Au service de neurochirurgie de la Fondation Rothschild , et aux équipes des blocs

A mes amis

Antoine & Sonia, tout juste propriétaires, tellement de bons souvenirs avec vous, à Paris ou à Saint Palais, depuis votre arrivée en médecine. Antoine, en particulier, ta curiosité, ta rigueur, ta passion pour la médecine, ont toujours été un sujet de discussion et de débat entre nous, et une source constante de motivation pour moi. Et notre passion commune pour les bonnes choses de la vie nous a aussi probablement rapprochés ! Prenez soin de vous et à très vite dans votre nouvelle acquisition !

JB, l'un des premiers copains de P2 (ca doit faire combien maintenant ? 11 ans qu'on est mariés sur Facebook), le partenaire et champion du monde de fouk, le complice de tant de conneries ; tu arrives aussi en fin d'internat, et nul doute qu'une brillante carrière de neuroradiologue t'attend

Martin & Cécile (et Simon), mes amis de toujours, maintenant flanqués d'un magnifique petit garçon dont vous pouvez être fiers. Que dire sur notre amitié que l'on n'ai pas déjà dit à de nombreuses occasions (mariage, thèses, etc.) : vous avez toujours été là depuis une dizaine d'années, dans les bons moments comme dans les moments difficiles, et j'espère que ça continuera encore longtemps !!! Je ne souhaite qu'une chose, c'est qu'à mon retour de Paris, on puisse se faire davantage d'apéros dans votre nouveau chez-vous !

Quentin & Laurine (et Luce), même si cela fait longtemps qu'on ne s'est pas vus, vous restez des amis chers, et la nouvelle de votre venue pour ma thèse m'a fait extrêmement plaisir ! J'espère, maintenant que l'internat est derrière moi, trouver le temps de pouvoir venir vous voir à Toulouse rapidement, pour pouvoir enfin rencontrer la superbe petite Luce !

Amélie, que de bons souvenirs avec toi depuis notre rencontre rochelaise. Tu vas bientôt quitter Poitiers mais heureusement, tu restes dans la région, je ne peux donc souhaiter que 2 choses : que tu t'épanouisses à fond dans ta nouvelle vie professionnelle, et surtout qu'on puisse continuer à se voir régulièrement autour d'un verre !

Anaïs, un peu la maman de notre groupe, et chirurgienne vasculaire experte. Hâte de revenir à Poitiers pour qu'on puisse enfin opérer ensemble ces fameuses voies antérieures dont on parle depuis si longtemps !

Arnaud & Maëlle, toujours présents et toujours partants, que ce soit pour des vacances, une soirée glandouille ou une tournée des bars, je suis content que vous restiez sur Poitiers pour le moment car votre amitié m'est chère, et notre passion commune pour MJ indéfectible !

Julien & Chloé, bientôt le mariage pour vous, j'ai hâte d'y être !! Je n'oublierai jamais notre co-location en P2/D1 mon Juju, qui a marqué le début d'une longue amitié. Je suis content d'avoir l'occasion de vous voir plus souvent, pendant mon petit intermède parisien !

William & Hélène, Thomas & Ségo, de la même façon, après tous ces bons moments passés ensemble durant notre jeunesse médicale, j'ai plaisir à vous revoir maintenant que je suis sur Paris, et j'espère que nous resterons en contact encore longtemps !

Julien D, malgré le temps et la distance, je n'oublie pas tous les bons moments passés ensemble, et j'espère pouvoir te voir rapidement

A ma belle-famille

Julia & Loizun, j'ai appris à vous découvrir depuis 3 ans, et je ne le regrette pas du tout. Entre jeux de société et sorties, j'espère que ça continuera comme ça, et que vous aurez beaucoup de réussite dans vos études.

Catherine, tu es une belle-mère super, toujours aux petits soins, et malgré les moments difficiles, tu restes quelqu'un de positif avec qui il est toujours agréable de discuter, A bientôt pour une petite session footing !

A ma famille,

A mes parents, bien sur, qui ont toujours été là depuis le début de mes études, m'ont toujours soutenu, psychologiquement et financièrement, m'ont poussé à donner le meilleur de moi-même, chacun dans leur style. Je vous dois énormément, et j'ai eu la chance d'avoir des parents comme vous à mes côtés durant toutes ces années. Je vous aime, et j'espère que la fin de l'internat nous laissera plus de temps pour nous voir, entre Poitiers et votre petit paradis médocain.

A mes grands parents, qui ne sont malheureusement plus là, pour leur soutien au début de mes années de médecine, et pour l'exemple qu'ils ont été.

A Clara, enfin, mon doobi, mon amour, plus de 3 ans déjà que tu es rentrée dans ma vie (même si notre rencontre date d'un certain bloc de neurochirurgie, il y a plus longtemps que ça !). Tu es un soutien quotidien et inconditionnel, une amie autant qu'une compagne, et je suis heureux de vivre et d'envisager mon avenir avec toi. Ta vie n'a malheureusement pas été un long fleuve tranquille, mais j'espère être à la hauteur pour que la suite soit la meilleure possible. Je t'aime.

Au bar le WC et à Vincent, parce que sans eux, difficile de décompresser après de grosses journées de travail, et quel plaisir de refaire le match et refaire le monde autour d'une pinte de Licorne ou d'un Gin Tonic (avec modération, bien sûr !!).

Enfin, à la musique bien sur, et surtout à Rodrigo & Gabriela, Ana Vidovic, le John Butler Trio et bien sur Metallica, pour m'avoir accompagné lors des longues heures de préparation de ce travail.

« Pour qui réfléchit, le comble du bonheur est de comprendre ce qui est compréhensible et de respecter ce qui ne l'est pas »

Johann Wolfgang von Goethe (1749 - 1832)

Au Professeur Benoit Bataille

TABLE DES MATIERES

I - Introduction	4
II - L'anorexie mentale et les troubles obsessionnels compulsifs	8
1 - L'anorexie mentale	9
a. Epidémiologie	9
b. Définition et clinique	11
c. Facteurs de risque	13
d. Diagnostics différentiels	14
e. Traitements	14
2 - Les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOCs)	16
a. Epidémiologie	16
b. Définition et clinique	17
c. Facteurs de risque	19
d. Diagnostics différentiels	20
e. Traitements	21
3 - Continuum clinique entre anorexie mentale et TOCs	24
III - Anatomie	25
1 - Rappels sur les ganglions de la base	26
2 - Le striatum ventral et le noyau accumbens	31
a. Historique...	31
b. Description générale	31
c. Composition cellulaire et organisation	33
d. Connectomique	35
3 - Le cortex pré-frontal et orbito-frontal	37
a. Description générale	37
b. Le cortex orbito-frontal	38
c. Connectomique	40
4 - Le faisceau accumbo-frontal	41
a. Historique	41
b. Description	41
IV - Système cérébral de la récompense : fonctionnement normal et pathologique	44
1 - Fonctionnement normal du système de la récompense	45
a. Introduction	45
b. Cortex pré-frontal : connectivité, fonctions	49
c. Striatum ventral et noyau accumbens : connectivité, fonctions	51
1. Afférences	51
2. Efférences	56

3. Organisation générale	57
4. Fonctions	60
d. Fonctionnement simplifié du système de la récompense	61
1. Aire tegmentale ventrale et pars compacta de la substance noire : à l'origine de l'innervation dopaminergique du striatum	61
2. Le circuit striato-nigro-striatal	63
3. Le medial forebrain bundle et les voies méso-corticale et méso- limbique	64
4. Résumé de la boucle cortico-striato-pallido-thalama-corticale	66
2 - Fonctionnement pathologique du système de la récompense : l'exemple des troubles obsessionnels compulsifs et de l'anorexie mentale	67
a. L'anorexie mentale	67
1. L'hypothèse du dysfonctionnement du circuit de la récompense	68
2. L'hypothèse du dysfonctionnement de l'apprentissage des habitudes	69
3. Autres hypothèses	70
b. Les troubles obsessionnels compulsifs	70
V - L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour la compréhension des réseaux neuronaux	73
1 - Principes de l'IRM de diffusion	74
a. Diffusion et coefficient de diffusion apparent	74
b. Isotropie et anisotropie	76
2 - Principes de modélisation de la diffusion	77
a. Le modèle historique du tenseur de diffusion	77
b. Le modèle CSD (Constrained Spherical Deconvolution)	80
1. Fonction de densité d'orientation des fibres	81
2. Déconvolution sphérique	83
3. Ajout d'une contrainte de déconvolution	84
4. Avantages du modèle CSD	85
3 - Application de la modélisation de la diffusion pour la visualisation des faisceaux de fibres : la tractographie	86
a. Principes	86
b. Limites	86
VI - Exemple d'application par étude du faisceau accumbo-frontal dans l'anorexie mentale et les troubles obsessionnels compulsifs : résultats préliminaires d'une étude prospective multicentrique	91
1 - Hypothèses, objectifs, critères de jugement	92
a. Hypothèses	92
b. Objectifs	92

c. Critères de jugement	93
2 - Matériels	94
a. Participantes	94
b. Comité d'éthique	95
c. Procédure d'inclusion	96
d. Acquisition des données IRM	99
e. Consignation des résultats	100
3 - Méthodes	101
a. Récupération des données IRM	101
b. Analyse préliminaire et mise au format des images	101
c. Algorithme de traitement	101
d. Délimitation du faisceau accumbo-frontal et obtention des résultats	105
e. Statistiques	112
4 - Résultats	112
a. Patientes	112
b. Reconstruction en tractographie	112
c. Analyse générale	114
1. Anisotropie fractionnelle	114
2. Diffusivité moyenne	114
3. Diffusivité axiale	115
4. Diffusivité radiale	115
5. Nombre de fibres	116
d. Analyse inter-groupes	116
1. Anisotropie fractionnelle	116
2. Diffusivité moyenne	117
3. Diffusivité axiale	117
4. Diffusivité radiale	117
5. Nombre de fibres	118
5 - Discussion	121
6 - Conclusion	128
 VII - Bibliographie	 129
VIII - Annexes	145
IX - Serment	159

I. INTRODUCTION

Depuis le début du vingtième siècle, l'approche et le traitement des maladies psychiatriques ont bénéficié d'avancées majeures. D'une approche exclusivement basée sur l'aspect psychique de ces pathologies et leur traitement par les méthodes classiques de la psychiatrie (psychanalyse, thérapies cognitives et comportementales, éventuellement médicamenteux), on assiste désormais d'une part à l'émergence de nouvelles méthodes d'imagerie (IRM de diffusion, IRM fonctionnelle, TEP scanner) permettant de comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces maladies, et d'autre part au développement de nouveaux traitements (stimulation magnétique trans-crânienne répétitive, stimulation cérébrale profonde), capables d'agir sur ces modifications organiques afin de tenter de rétablir un fonctionnement normal des circuits atteints.

Les enjeux de ces nouvelles méthodes d'investigation et de traitements sont majeurs : de nombreuses pathologies psychiatriques sont, partiellement ou totalement, réfractaires aux traitements classiques et médicamenteux, et leur prise en charge optimale est un enjeu majeur de santé publique, en raison de leur morbi-mortalité importante, mais également de leur coût pour la société [1] (13,4 milliards d'euros de dépenses hospitalières et médicales par an en France, hors coût de perte de qualité de vie et de productivité).

Parmi celles-ci, l'anorexie mentale est la pathologie présentant la mortalité prématurée la plus importante [2] , et les troubles obsessionnels compulsifs (TOCs) conduisent les patients atteints à des conduites d'évitement et un isolement social de plus en plus importants ; ces deux pathologies sont souvent co-morbides entre elles, ou avec d'autres atteintes psychiatriques [3,4], qui influencent la réussite ou non de la prise en charge, mais également le retentissement humain et le coût socio-économique.

Au vu de ce constat, on comprend l'intérêt de développer de nouvelles méthodes d'investigation et des protocoles de recherche permettant de comprendre les mécanismes sous-tendant ces pathologies, afin de mettre au point des traitements et prises en charge plus efficaces que les standards actuels.

Parmi ces nouvelles méthodes d'investigation, la principale reste l'IRM multi-modale (bien que l'imagerie métabolique de type TEP-scanner soit également utilisée). Les progrès effectués dans l'acquisition et le traitement des séquences d'IRM, et la multiplication des publications sur le sujet, ont permis de dresser des « cartographies » de plus en plus complètes des dysfonctionnements sous-tendant ces pathologies, impliquant les mécanismes cérébraux de récompense et de motivation, avec l'espoir de disposer un jour d'un modèle fiable permettant leur compréhension, malgré leur complexité. Par exemple, Lipsman & al [5] ont synthétisé en 2014 dans une publication l'ensemble des données connues à l'époque sur les anomalies des circuits limbiques dans l'anorexie mentale.

Les nombreuses études publiées sur le sujet s'intéressent à des structures très diverses de l'encéphale, à juste titre en raison de la multitude d'effecteurs impliqués, et il est donc nécessaire de disposer d'un nombre important de données pour affiner notre compréhension des anomalies des circuits cérébraux conduisant à ces pathologies.

L'une des structures cérébrales d'intérêt pour la compréhension de ces pathologies a été identifiée comme le noyau accumbens. Il s'agit d'un noyau profond du cerveau, bilatéral, appartenant au striatum ventral. Son rôle dans les circuits cérébraux régulant les comportements motivés, particulièrement les processus de récompense, d'addiction et de

comportement alimentaire, a été mis en évidence à de nombreuses reprises [6]. On comprend donc qu'il s'agisse probablement d'une structure ayant un rôle central dans les dysfonctionnements aboutissant, entre autres, à l'anorexie mentale et aux troubles obsessionnels compulsifs.

Cette étude a donc cherché à s'intéresser à une partie de la « connectique » du noyau accumbens en situations normale et pathologique, via l'analyse en IRM avec tenseur de diffusion et en tractographie d'un faisceau spécifique du cerveau, le faisceau accumbo-frontal. Ce faisceau relie le noyau accumbens à une partie spécifique du cortex pré-frontal, impliquée également dans la régulation des comportements motivés et la prise de décision. Ce faisceau a déjà bénéficié d'une description anatomique par micro-dissection [7], et d'une caractérisation radiologique par IRM avec tenseur de diffusion et tractographie [8] dans des populations de volontaires saines, et nous avons souhaité compléter ces connaissances en comparant ses caractéristiques structurelles dans trois populations de volontaires saines, de patientes anorexiques et de patientes atteintes de TOCs.

Un premier travail préparatoire à cette étude a été effectué en 2017 et avait porté sur l'analyse de 6 volontaires saines et de 7 patientes souffrant de TOCs ; nous avons réussi à l'époque à caractériser le faisceau accumbo-frontal via un traitement en tractographie déterministe effectué manuellement ; les mesures effectuées à l'époque n'avaient pas retrouvé de différence significative sur les paramètres principaux de mesure entre ces 2 populations. Cependant, depuis, le recrutement de patientes s'est poursuivi, et la procédure a été considérablement améliorée du point de vue du traitement des données d'imagerie, avec une automatisation et un allègement du processus, permettant une plus grande fiabilité des résultats obtenus, en s'affranchissant davantage de la subjectivité du facteur humain.

II. L'ANOREXIE MENTALE ET LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

1. L'anorexie mentale

a) Epidémiologie

Les cas d'anorexie mentale répondant aux critères diagnostiques du DSM-5 (American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5, 2013) sont relativement rares chez les femmes, et la prévalence varie en population générale de 0,9 % à 2,2 % . Chez l'homme, la prévalence est encore plus faible, entre 0,24 % et 0,3 % [9, 10, 11, 12]. Il existe des formes sub-syndromiques ou incomplètes, car ne répondant pas strictement aux critères diagnostiques. Leur prévalence serait d'environ 5% (rapport HAS 2010) [13].

L'incidence varie selon les études, chez les femmes, de 4,2 à 4,7 cas pour 100 000 personnes et par an [14] à 8 pour 100000 [15, 16] en population de médecine de ville ; cette incidence augmente toutefois en population générale, avec une incidence de 109 à 270 cas pour 100 000 jeunes filles de 15 à 19 ans [17,18]. Il existe un pic de fréquence à l'âge de 16 ans [13]. Chez les hommes, il existe peu de données, mais une étude de cohorte de jumeaux a estimé une incidence en population générale de 15,7 pour 100000 chez les jeunes hommes de 10 à 24 ans [12].

Le sex ratio de la maladie est donc clairement en faveur d'une prédominance féminine, avec un ratio de 1/6 à 1/10 selon les études ; par ailleurs, le diagnostic d'anorexie mentale semble en constante augmentation depuis plusieurs dizaines d'années [14, 19].

L'anorexie mentale commence donc généralement à l'adolescence ou chez les jeunes adultes, bien qu'il existe des cas plus précoces ou plus tardifs. Il existe généralement un

facteur déclenchant (événement de vie générateur de stress, traumatisme ...). La durée d'évolution est variable : 1,7 ans à 3 ans [10, 20] en population générale (correspondant probablement aux cas les moins graves), alors que la durée d'évolution est supérieure à 4 ans en population clinique (population consultant à l'hôpital ou en médecine de ville) [16].

On estime que le pourcentage de guérison est d'environ 50 %, d'évolution intermédiaire de 25 à 30 %, et de chronicisation de 10 à 25 % [16]. Le taux de mortalité est de 5 à 10 % par décennie (18 fois supérieur au taux de mortalité en population saine [21] ; d'autres études rapportent un taux 6,2 fois supérieur [22]) ; les décès sont liés pour moitié aux complications physiques de la maladie (défaillance cardiaque, ostéoporose ...), pour un quart environ au suicide, et enfin d'autres causes pour le dernier quart [19]. Il s'agit de la pathologie psychiatrique qui engendre le taux de mortalité le plus élevé.

L'American Psychiatric Association relève dans le DSM-5 la variabilité de la prévalence, de la présentation et de l'acceptation de l'anorexie mentale en fonction de la culture et de l'origine ethnique et géographique. L'anorexie mentale semble avoir une prévalence plus importante dans les pays riches et développés comme les Etats-Unis, l'Europe occidentale, le Japon etc. que dans les pays plus pauvres. Cependant, le faible degré de médicalisation des pays pauvres joue probablement un rôle dans les différences de prévalence de la maladie.

Il apparaît également important de « déconstruire » le mythe selon lequel l'anorexie mentale toucherait essentiellement des femmes jeunes, issues de catégories socio-professionnelles supérieures (CSP+), et qui a perduré pendant plus d'un siècle (première publication de Fenwick en 1880, qui décrivait une prévalence de l'anorexie plus fréquente « chez les classes aisées que chez ceux qui doivent aller gagner leur pain tous les jours ») ; il

faut attendre 1995 [20] pour qu'une étude reprenant l'ensemble des publications montre l'absence de lien significatif entre anorexie et statut social. Mais là encore, il convient de souligner le biais majeur de l'accès aux soins, et sa prise en compte dans les bases de données épidémiologiques : les CSP+ accèdent plus facilement aux soins que les catégories sociales moins favorisées, ce qui a pu entraîner cette erreur d'appréciation pendant de nombreuses années. Un bon exemple est donné par la plus faible prévalence aux Etats-Unis de l'anorexie mentale dans les populations d'origine hispanique et afro-américaine, par rapport aux américains blancs, qui est sans doute corrélée à un moindre accès aux soins psychiatriques et généraux dans ces populations.

Enfin, la présentation de l'anorexie mentale peut-être variable selon les cultures : en Asie par exemple, l'absence de peur associée à la prise de poids est plus fréquente chez les sujets anorexiques, car la justification de la restriction alimentaire est plus facilement acceptable dans une population sensible aux troubles digestifs et inconforts intestinaux.

b) Définition et clinique

Les critères diagnostiques actuels, tels que définis dans le DSM-V comprennent :

A. Déficit d'apports énergétiques relativement aux besoins normaux, conduisant à un poids significativement inférieur à celui attendu par rapport à l'âge, au sexe, aux courbes de développements et à l'état de santé général. Il n'existe pas de pourcentage chiffré de perte de poids dans la définition, cette perte devant seulement être en dessous du minimum normal attendu.

B. Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, ou comportement persistant empêchant la prise de poids bien que le poids soit significativement bas.

C. Perturbation dans la façon dont le poids ou la silhouette est appréhendée, influence anormale du poids ou de la silhouette sur la perception de soi, ou persistance d'un déni de l'importance et des conséquences d'un poids significativement bas.

En plus de ces 3 critères diagnostiques principaux, l'anorexie mentale peut être subdivisée en 2 sous-catégories distinctes :

1. L'anorexie mentale restrictive (restricting type) : absence durant les 3 derniers mois précédant l'évaluation d'épisodes de boulimie ou d'épisodes purgatifs (vomissements auto-déclenchés, usage de laxatifs, diurétiques ...). Ce sous-type correspond à une perte de poids primaire, par des comportements tels que la diète, le jeûne, et/ou une activité physique excessive.

2. L' anorexie boulimie (binge-eating/purging-type) : présence durant les 3 derniers mois précédant l'évaluation d'épisodes récurrents de boulimie et/ou d'épisodes purgatifs (vomissements auto-déclenchés, usage de laxatifs, diurétiques ...).

Enfin, la sévérité du trouble peut-être appréciée par l'évaluation de l'Index de Masse Corporelle (IMC, $IMC = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m)}$) chez l'adulte (ou percentiles de l'IMC chez l'enfant). Cette évaluation se base sur les critères d'insuffisance pondérale de l'OMS (Fig.1.)

En plus de ces critères de définition, on retrouve d'autres signes cliniques pouvant faire évoquer une anorexie mentale : aménorrhée, hypotension, hypothermie, lanugo, oedème des membres inférieurs, pétéchies ou ecchymoses, hypertrophie des glandes salivaires et érosion dentaire (chez les individus présentant une composante boulimique avec vomissements auto-induits). Enfin, mêmes si elles ne peuvent permettre le diagnostic à elles seules, des anomalies biologiques (leucopénie, déshydratation, diminution des taux d'oestrogènes chez la femme et de testostérone chez l'homme, *etc.*), électro-

cardiographiques, ou d'imagerie (ostéopénie en ostéodensitométrie) peuvent affiner la présomption diagnostique chez une patiente.

Classification selon l'OMS	Valeur de l'IMC (en kg/m ²)
Insuffisance pondérale	< 18.5
Insuffisance pondérale (ou maigreur) sévère	< 16
Insuffisance pondérale (ou maigreur) modérée	16.00 - 16.99
Insuffisance pondérale (ou maigreur) légère	17.00 - 18.49
Corpulence normale	18.50 - 24.99
Surpoids	25
Pré-obésité	25.00 - 29.99
Obésité	30.00
Obésité de classe I	30.00 - 34.99
Obésité de classe II	35.00 - 39.99
Obésité de classe III	40

Fig.1. Classification selon l'OMS des pathologies en fonction de l'IMC (en kg/m²)

c) Facteurs de risques

Il existe certains facteurs de risque associés au développement de l'anorexie mentale. Ceux-ci peuvent être classés en 3 sous-groupes

- Co-morbidités psychiatriques : les enfants présentant des troubles anxieux et troubles obsessionnels dans l'enfance ont un risque augmenté de développer une anorexie mentale.
- Facteurs environnementaux : risque augmenté d'anorexie mentale dans les populations ou les activités où la maigreur est vue comme positive (mannequinat, athlètes de haut niveau ...)
- Facteurs génétiques : risque augmenté d'anorexie mentale chez les apparentés de premier degré de patient(e)s atteint(e)s par cette pathologie.

d) Diagnostics différentiels

Ils doivent être considérés lorsque la présentation est atypique : pathologies somatiques (maladie gastro-intestinale, hyperthyroïdie, SIDA sur infection VIH) ou autres atteintes psychiatriques (épisode dépressif majeur, schizophrénie, usage de toxiques, boulimie nerveuse, troubles de l'alimentation autres).

Une mention particulière doit être apportée au diagnostic différentiel de trouble obsessionnel compulsif : en effet, certaines des anomalies caractéristiques de l'anorexie mentale peuvent être retrouvées dans les TOCs, et les deux peuvent être co-morbides chez un(e) même patient(e). Cette relation entre TOCs et anorexie mentale est développée sur le plan clinique et physiopathologique dans la suite de ce travail.

f) Traitements

Le traitement de l'anorexie mentale est complexe : en raison des complications somatiques se surajoutant à la pathologie psychiatrique initiale, et des autres pathologies psychiatriques éventuellement co-morbides, la prise en charge doit être nécessairement pluri-disciplinaire et s'inscrire dans le long terme. Selon le moment dans l'évolution de la maladie ou la gravité, cette prise en charge peut s'organiser soit en ambulatoire, soit en hospitalisation conventionnelle, soit dans les cas les plus graves en unité de soins continus voire de réanimation.

Le traitement de l'anorexie mentale s'organise autour de 3 axes (recommandations HAS) [13] :

- Aspects nutritionnels et diététiques : objectifs de renutrition, « contrat » avec objectif pondéral, déroulement de la renutrition et surveillance

- Aspects somatiques : prise en charge des complications associées, en particulier chez l'adolescente et la femme jeune (retard de croissance, infertilité, ostéopénie et ostéoporose)
- Aspects psychologiques et sociaux : place de la famille et de l'entourage (thérapies familiales, groupes de familles, entretiens réguliers avec les proches du sujet), psychothérapies de différents types (soutien, psychothérapies psychodynamiques, thérapies cognitivo-comportementales, thérapies systémiques et stratégiques). Peuvent également être proposées des thérapies complémentaires comme les approches corporelles, l'art-thérapie, la musicothérapie etc.

Il n'existe malheureusement pas de traitement médicamenteux spécifique de l'anorexie mentale ; les seuls médicaments envisageables sont certaines catégories d'anti-dépresseurs, dans le cas de l'existence d'autres symptômes ou pathologies psychiatriques concomitantes (dépression, anxiété, TOCs).

Enfin, de nouvelles thérapeutiques ont été proposées ces dernières années :

- Stimulation cérébrale profonde, par implantation d'électrodes dans des régions spécifiques du cerveau, telle que décrite initialement pour la maladie de Parkinson [23], et utilisée depuis dans d'autres pathologies impliquant des mouvements anormaux (dystonie, tremblement essentiel), mais également à l'essai dans divers troubles psychiatriques (TOCs [24], dépression [25]). Quelques cas ont été décrits de stimulation cérébrale profonde chez des patientes anorexiques [26], avec des cibles intra-cérébrales diverses (noyau accumbens, cortex cingulaire, etc.), et des résultats prometteurs.
- Stimulation magnétique trans-crânienne, qui consiste à l'application d'un champ magnétique sur une zone spécifique du cerveau via une bobine, à des fins d'excitation ou

d'inhibition. Quelques études réalisées sur des patientes anorexiques ont montré des résultats favorables à court terme, avec cependant le problème du maintien de ces résultats dans le temps [27, 28].

2. Les troubles obsessionnels compulsifs

a) Epidémiologie

Les TOCs présentent une prévalence en vie entière estimée entre 1 % [29] et 2 % [30, 31] de la population générale, avec un maximum évalué à 3,3 % [32]. Il s'agit ainsi de la 4^e pathologie psychiatrique la plus fréquente après les troubles phobiques, les addictions et les troubles dépressifs. Le début du trouble est le plus souvent précoce et son évolution est chronique : environ 65 % des cas débutent avant l'âge de 25 ans et 15 % après 35 ans. Il peut survenir dès la petite enfance avec une prévalence allant jusqu'à 3,6 % avant 18 ans [33]. Selon une étude, il semble exister une prévalence plus importante chez les femmes (1,8%) que chez les hommes (0,5 %) à l'âge adulte [34], alors que pendant l'enfance, la pathologie est plus fréquente chez les garçons [35].

Les formes débutant dans l'enfance ou l'adolescence semblent être associées à une plus grande sévérité des symptômes [36] ; la sévérité du trouble est variable : lors d'une étude de prévalence sur 12 mois des pathologies psychiatriques dans la population américaine portant sur plus de 9000 sujets, les sujets atteints de TOCS présentaient pour 50,6% d'entre eux une forme sévère (grande difficulté dans la réalisation des actes de la vie quotidienne avec retentissement social majeur), 34,8% une forme modérée et 14,6% une forme légère (impact modéré sur le fonctionnement social du sujet) [29]. Chez 20 % des patients, les symptômes ont une évolution intermittente.

Il ne semble pas exister de différence de prévalence en fonction de l'origine géographique ou de la culture ; le contenu des obsessions et les compulsions peuvent varier selon l'origine culturelle [37], mais on retrouve toutefois des contenus « universellement » communs [38], ce qui est en faveur d'une physiopathologie sensiblement identique.

En l'absence de prise en charge, l'évolution tend à être péjorative avec une diminution des tentatives de résistance aux symptômes, la mise en place d'évitements de plus en plus importants, un isolement social, etc. Les pensées suicidaires existent chez plus de la moitié des patients, et environ un quart des patients fera au moins une tentative de suicide. Ce taux augmente en cas d'autres pathologies psychiatriques co-morbides (épisode dépressif majeur par exemple).

b) Définition, clinique

Avant d'étudier les critères diagnostics du TOC à proprement parler, il convient de définir les deux éléments constitutifs de cette pathologie : les obsessions et les compulsions.

Une obsession est une pensée répétitive et persistante (par exemple, contamination), une image (violence), une envie (blesser, tuer quelqu'un, *etc.*) qui est vécue de façon involontaire par le sujet, et considérée comme désagréable. Ces obsessions sont intrusives et provoquent une détresse ou une anxiété. La personne atteinte tentera au mieux de supprimer, ou tout simplement d'ignorer ces obsessions, en évitant les situations pouvant amener à leur déclenchement, ou en les neutralisant par une autre pensée ou une action (ce qui amène au point suivant, la compulsion).

Une compulsion (également appelée « rituel ») est un comportement répétitif (lavage, vérification, *etc.*) ou une pensée répétitive (comptage, liste, *etc.*) que le sujet atteint se sent

forcé d'accomplir en réponse à la survenue d'une obsession ou selon des règles définies individuellement. Le but final est de réduire la situation de détresse déclenchée par les obsessions ou d'éviter un événement redouté, bien que le rapport entre la réalisation de la compulsion et la nature de l'obsession ne soit pas forcément évident (par exemple, disposition d'objets selon une règle de symétrie pour éviter de nuire à quelqu'un). Les compulsions n'apportent pas de plaisir à proprement parler, seulement, parfois, un sentiment de soulagement de l'anxiété ou de la détresse provoquée par l'obsession, motivant la répétition.

Selon le DSM-V, le trouble obsessionnel compulsif est défini par :

A. Présence d'obsessions, compulsions, ou les 2 ensemble :

1. Les obsessions sont définies par :

1. Pensées récurrentes et persistantes, envies, images, non voulues et intrusives, causant chez la plupart des individus une situation d'anxiété ou de détresse
2. Tentative, par les individus les expérimentant, d'ignorer ou de supprimer ces obsessions par d'autres pensées ou actions spécifiques

2. Les compulsions sont définies par :

1. Comportement répétitifs ou actes mentaux, que l'individu se sent obligé d'accomplir en réponse à une obsession ou selon des règles définies individuellement qui doivent être appliquées de façon stricte.
2. L'objectif de ces compulsions est de prévenir ou réduire l'anxiété ou la détresse, ou d'empêcher la réalisation d'actes ou de situations redoutés ;

cependant, ces comportements ou actes mentaux ne sont pas liés de façon réaliste aux événements ou pensées qu'ils sont censés neutraliser ou prévenir, ou sont excessifs par rapport aux événements redoutés.

B. Les obsessions et/ou les compulsions sont chronophages (plus d'une heure par jour) et/ou sont responsables d'une souffrance ou d'une déficience sociale, professionnelle ... etc.

C. Les obsessions et les compulsions ne sont pas liées aux effets d'une substance médicamenteuse (drogue, traitement) ou à un autre problème médical.

D. Les perturbations constatées ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble psychiatrique (trouble anxieux généralisé, trouble du schéma corporel, mouvements stéréotypés, comportements alimentaires ritualisés, autisme, etc.)

Il importe également de définir le ressenti du patient vis-à-vis de ses symptômes

- Ressenti juste (la majorité des patients) : le patient reconnaît que les croyances liées à son trouble sont fausses ou probablement fausses

- Ressenti pauvre : le patient pense que les croyances liées à son trouble sont probablement vraies

- Aucun ressenti / croyances délirantes (4% des patients ou moins) : le patient est convaincu que les croyances liées à son trouble sont vraies.

c) Facteurs de risque

Différents facteurs entrent en jeu dans le déclenchement, l'évolution et la sévérité du TOC :

- Caractère/tempérament : intériorisation des troubles, émotivité négative, inhibition comportementale dans l'enfance

- Environnement : existence de sévices physiques, sexuels, ou d'événements traumatiques durant l'enfance

- Génétique : le taux de d'apparentés de premier degré atteints de TOCs chez un patient adulte lui-même malade est deux fois supérieur par rapport aux patients non malades ; ce temps est dix fois supérieur chez les apparentés de premier degré d'un enfant ou d'un adolescent malade. On sait qu'il existe une part génétique expliquant une possible transmission familiale.

d) Diagnostics différentiels

La difficulté du diagnostic différentiel tient au fait que le TOC peut être « isolé » chez un patient, ou co-morbide d'autres pathologies psychiatriques qu'il convient alors de prendre également en compte.

Les principaux diagnostics différentiels sont les troubles anxieux, les épisodes dépressifs majeurs, d'autres troubles obsessionnels spécifiques (trouble du schéma corporel, où les obsessions et compulsions sont limitées à l'apparence physique ; trichotillomanie, avec compulsion d'arrachage des cheveux sans obsession, *etc.*), les troubles alimentaires (différence avec l'anorexie mentale où les obsessions et compulsions sont centrés sur le poids et l'alimentation), les tics et mouvements stéréotypés (moins complexes que les compulsions et sans objectif de neutralisation d'une obsession), les troubles psychotiques, les troubles compulsifs (paraphilies, jeux d'argent, *etc.*).

Enfin, il apparaît important de préciser un autre diagnostic différentiel envisageable : celui de trouble de la personnalité de type obsessionnelle-compulsive. Ce trouble relativement fréquent dans la population générale (de 2,1 à 7,9 % selon le DSM-V) est caractérisé par

une préoccupation d'ordre, de perfectionnisme et de contrôle mental, au détriment de la flexibilité, de l'ouverture et de l'efficacité. Les patients présentant ce trouble cherchent à maintenir un sentiment de contrôle en suivant scrupuleusement les règles, en portant attention aux détails insignifiants, aux procédures, en dressant de nombreuses listes, jusqu'au point où ce souci du détail empêche la réalisation de l'objectif principal de l'activité. Il existe une liste de critères diagnostics précis qu'il ne semble pas nécessaire de dresser ici ; le diagnostic différentiel avec l'authentique trouble obsessionnel compulsif est simple, dans le sens où il existe dans le TOC de véritables obsessions et compulsions qui n'existent pas dans le trouble de la personnalité obsessionnel compulsif. Cependant, ces 2 pathologies peuvent parfois être co-morbides.

e) Traitements

Le traitement du trouble obsessionnel compulsif fait intervenir 2 approches principales : une approche médicamenteuse et une approche psychothérapeutique. De plus, des thérapies innovantes ont été proposées ces dernières années.

Le traitement de première ligne du trouble obsessionnel compulsif fait intervenir [39] :

- Une prise en charge médicamenteuse, basée principalement sur les antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [40] ; en cas d'échec de ce traitement médicamenteux de première intention, un switch peut être envisagé avec un autre ISRS ou la clomipramine (antidépresseur tricyclique). Dans certains cas, un antipsychotique atypique peut être envisagé.
- Une prise en charge psychothérapeutique, incluant en premier lieu les thérapies cognitives et comportementales (TCC), qui ont fait la preuve de leur efficacité [41]. Ces TCC comprennent deux volets : la réévaluation cognitive, et l'intervention comportementale. Pour

ce second volet, des thérapies de type « ERP » (Exposure and Response Prevention, ou Exposition avec Prévention de la Réponse), qui invitent le patient à une exposition progressive et prolongée aux stimuli déclenchant le TOC, en combinaison avec des instructions tentant d'inhiber le comportement compulsif, sont actuellement un traitement de choix de première ligne du TOC [42].

A noter que chaque thérapeutique peut être utilisée séparément en première ligne, bien que certaines études [41,42] montrent que la TCC est plus efficace que le traitement médicamenteux en première ligne.

Malheureusement, près de la moitié des patients pris en charge en première ligne ne présentent pas de réponse complète aux thérapeutiques utilisées [43] ; ceci a donc amené au développement de nouvelles approches de prise en charge des TOCs, principalement basées sur la neuromodulation non-invasive ou invasive. On notera principalement 3 thérapeutiques actuellement à l'étude, ciblant des aires cérébrales diverses (Fig.2.) :

- La stimulation magnétique trans-crânienne répétitive, qui a déjà fait l'objet d'études dans les TOCs, et semble montrer une efficacité prometteuse [44, 45]. Les cibles sélectionnées sont principalement l'aire motrice supplémentaire, et le cortex pré-frontal dorso-latéral.
- La stimulation cérébrale profonde semble également prometteuse dans le cas de TOCs sévères et résistants mais rigoureusement sélectionnés, ce qui réserve pour le moment cette thérapeutique à un petit nombre de sujets [46]. Les cibles sélectionnées sont en général situées au niveau du striatum (partie antérieure de la capsule interne, noyau accumbens, pédoncule thalamique inférieur ...) ainsi que dans la partie antérieure du noyau sous-thalamique [47, 48]. Les résultats montrent jusqu'à 50% d'amélioration des différents scores cliniques chez les patients implantés ; bien qu'il ne semble pas exister de franche différence d'efficacité entre ces différentes cibles, l'Association Américaine de

Neurochirurgie recommande plutôt l'utilisation des cibles sous-thalamiques et accumbens [49].

- Enfin, sur le même principe que la stimulation cérébrale profonde, mais sans l'avantage de son effet réversible, les thérapies lésionnelles d'ablation par radiofréquence ou radio chirurgie semblent également avoir une efficacité, bien qu'une seule étude prospective contrôlée et randomisée [50] concernant une capsulotomie ventrale ait permis de mettre en évidence une amélioration nette des scores cliniques chez les patients ayant subi cette intervention.

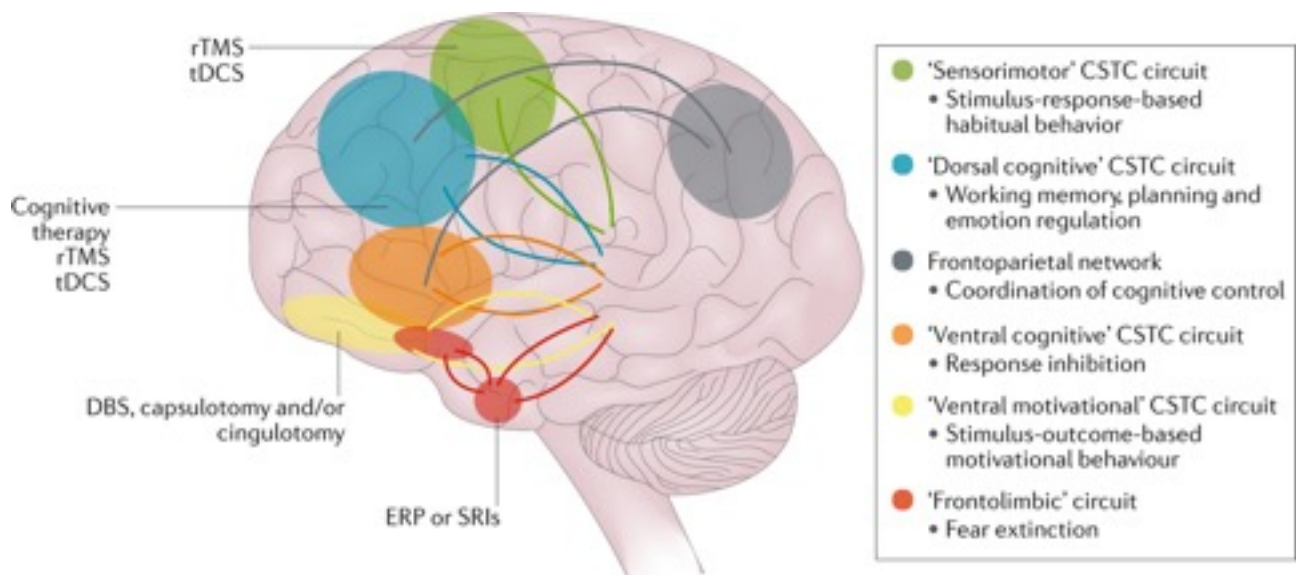


Fig.2. D'après Stein DJ & al [51]. Différentes cibles des traitements de première ligne ou innovants du trouble obsessionnel compulsif.

3. Continuum clinique entre anorexie mentale et troubles obsessionnels compulsifs

Après nous être attachés à décrire l'anorexie mentale et le trouble obsessionnel compulsif, il apparaît nécessaire de souligner, pour la compréhension du propos de la suite de ce travail, les relations étroites existant, au niveau clinique, entre ces 2 pathologies.

Comme on l'a vu, il existe souvent, chez les patientes atteintes d'anorexie mentale, d'autres pathologies psychiatriques [3, 4, 52, 53]. Mais parmi celles-ci, le TOC, avec une prévalence en vie entière estimée entre 9,5 % [54] et 44 % [55] dans l'anorexie restrictive, apparaît comme une co-morbidité majeure. De même, dans la population de patients atteints de TOCs, la prévalence de l'anorexie mentale est estimée à environ 10 % [56]. Il apparaît important de noter en premier lieu que les obsessions et compulsions ne ciblant que la nourriture ne sont pas incluses dans le diagnostic de TOC par le DSM-5 ; la prévalence d'un véritable TOC dans la population de patientes atteintes d'anorexie mentale est donc élevée. Les données épidémiologiques ont montré depuis longtemps qu'il existait probablement un substrat étiologique commun entre ces deux pathologies, et des analyses génétiques ont confirmé une corrélation positive entre elles [57, 58]. Ceci a amené à l'hypothèse que l'anorexie mentale et les troubles obsessionnels compulsifs sont possiblement des variations d'expression d'un phénotype commun, partageant des caractéristiques physiopathologiques identiques au niveau cérébral.

III. ANATOMIE

1. Rappels sur les ganglions de la base

Les noyaux gris centraux, structures sous-corticales profondes du cerveau, constituent un système anatomique et fonctionnel cohérent appelé système des ganglions de la base. La complexité de ce système réside dans les différents niveaux de descriptions qui peuvent en être faits, et dans l'inter-connectivité existante entre les différentes structures elles-mêmes et le reste de l'encéphale.

En se plaçant d'un point de vue anatomique, ce système des ganglions de la base se compose de différentes structures, paires, bilatérales et symétriques (Fig.3., Fig.4. et Fig.5.) :

- Le noyau caudé
- Le noyau lenticulaire, divisé en putamen (partie latérale) et pallidum (partie médiale, lui-même divisé en Globus Pallidus interne et externe)
- Le noyau sous-thalamique
- La substance noire

Cependant, d'un point de vue fonctionnel, la description de ces structures est différente :

- Le striatum, lui-même divisé en 2 parties : le striatum dorsal (putamen et noyau caudé) et le striatum ventral (noyau accumbens, une partie du tubercule olfactif et parties ventromédiales du noyau caudé et du putamen)
- Le globus pallidus ou pallidum, également divisé en 2 parties : globus pallidus externe et globus pallidus interne

- La substance noire, là encore divisée en 2 parties : pars compacta et pars reticulata
- Le noyau sous-thalamique (également appelé corps de Luys)

A noter que selon les auteurs, d'autres structures encéphaliques ou du tronc cérébral montrent une grande similitude de fonction et une connectivité étroite avec les ganglions de la base : noyaux thalamiques centro-médian et parafasciculaire [59], noyau pédonculo-pontin [60] ...

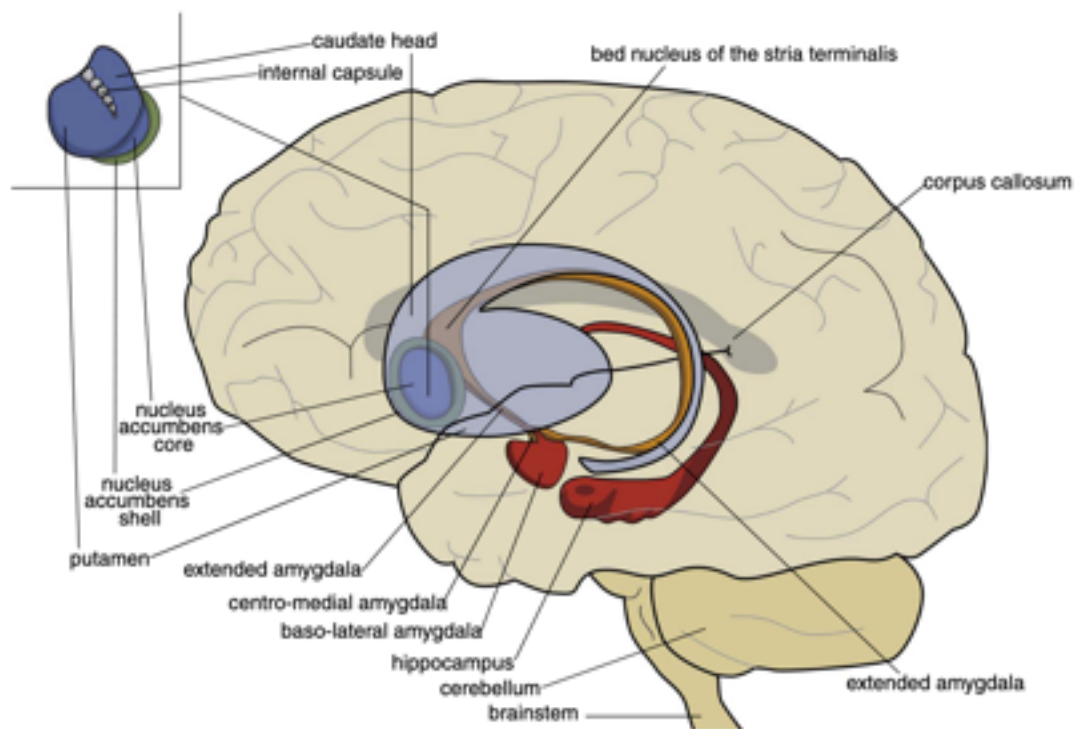


Fig.3. D'après Loonen, Ivanova & al [61]. Localisation schématique des ganglions de la base et du noyau accumbens.

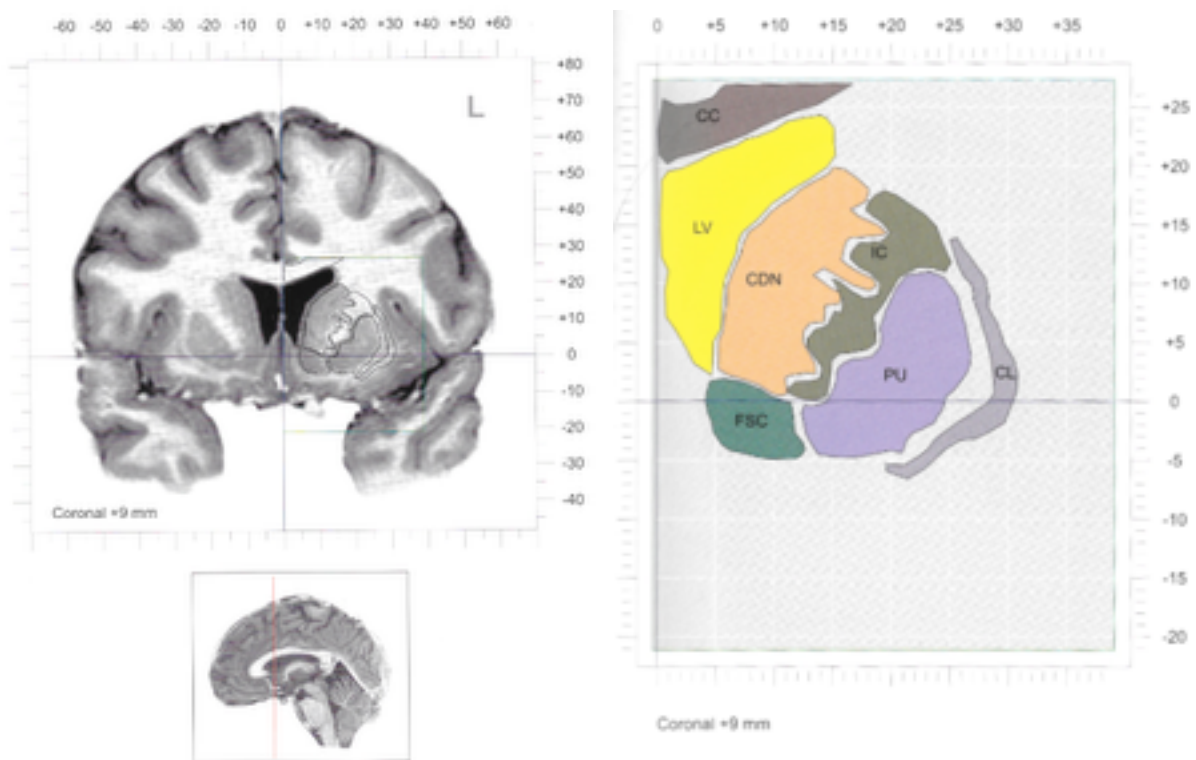


Fig.4. D'après S.Lucerna, *In vivo atlas of deep brain structures with 3D reconstructions* [62]. A gauche en haut, coupe coronale de l'encéphale en séquence IRM T1, à 9 mm en avant de la commissure antérieure (CA) ; en bas à gauche, représentation du niveau de coupe sur une vue sagittale médiane. A droite, représentation schématique des structures encéphaliques visualisées sur la coupe IRM coronale. Les graduations correspondent aux coordonnées x (médio-latéral) et z (cranio-caudal) dans le repère bi-commissural CA-CP. CC : corps calleux ; LV : ventricule latéral gauche ; CDN : noyau caudé ; IC : capsule interne ; PU : Putamen ; CL : claustrum ; FSC : fundus striati, comprenant le noyau accumbens.

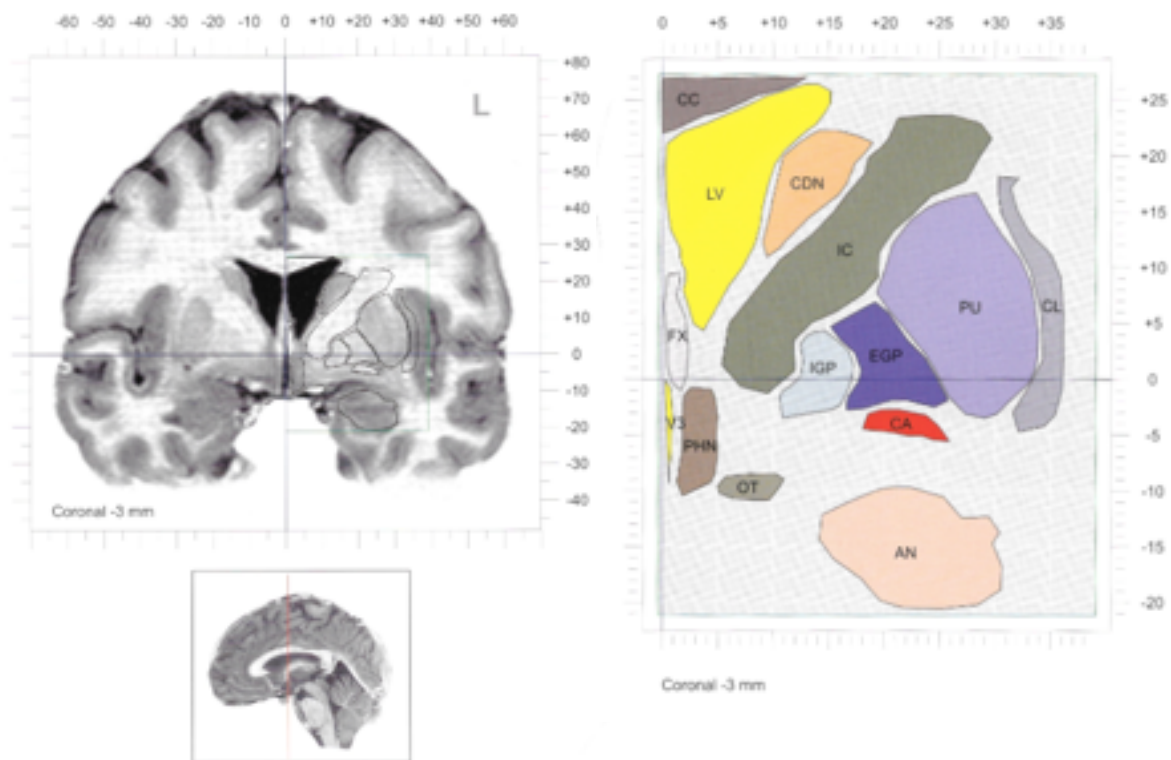


Fig.5. D'après S.Lucerna, *In vivo atlas of deep brain structures with 3D reconstructions* [62]. A gauche en haut, coupe coronale de l'encéphale en séquence IRM T1, à 3 mm en arrière de la commissure antérieure (CA) ; en bas à gauche, représentation du niveau de coupe sur une vue sagittale médiane. A droite, représentation schématique des structures encéphaliques visualisées sur la coupe IRM coronale. Les graduations correspondent aux coordonnées x (médio-latéral) et z (cranio-caudal) dans le repère bi-commissural CA-CP. CC : corps calleux ; LV : ventricule latéral gauche ; V3 : troisième ventricule ; CDN : noyau caudé ; IC : capsule interne ; PU : Putamen ; CL : claustrum ; EGP : globus pallidum externe ; IGP : globus pallidum interne ; CA : commissure antérieure ; AN : amygdale ; OT : tractus optique ; PHN : noyau hypothalamique para-ventriculaire ; FX : fornix

Ces structures des ganglions de la base jouent un rôle essentiel dans l'intégration, entre autres, de l'activité corticale ; en effet, les signaux émanant du cortex se projettent vers les ganglions de la base, sont traités puis renvoyés au cortex via le thalamus, réalisant une boucle. En fonction du type de signal en provenance d'une aire corticale donnée, l'intégration dans le système des ganglions de la base peut s'effectuer à 3 niveaux différents [63] : sensori-moteur, limbique et associatif (Tab.1.).

Territoire	Rôle	Projections principales	Point d'entrée
Sensori-moteur	Traitement des informations sensibles et motrices	Aire motrice primaire Aire motrice supplémentaire Cortex pré-moteur Cortex oculomoteur Cortex somesthésique	Putamen
	Traitement des informations émotionnelles et motivationnelles	Cortex orbito-frontal Cortex cingulaire antérieur Hippocampe	Noyau accumbens
	Traitement des informations cognitives	Cortex frontal Cortex pariétal Cortex temporal Cortex occipital	Partie dorsale du noyau caudé

Tab.1. Les trois niveaux d'intégration des projections corticales dans les ganglions de la base

2. Le striatum ventral et le noyau accumbens

a) Historique

La toute première description du noyau accumbens semblerait dater de 1872 [64], bien que le nom actuellement en usage ait été mentionné la première fois dans une publication de 1904 par Ziehen. Considéré à l'origine comme une extension du noyau caudé, il tire son nom latin originel de sa relation directe avec le cortex septal voisin (ou cortex sub-génual, aire 25 de Brodmann) : *nucleus accumbens septi* (= noyau appuyé contre le septum). Son appartenance au noyau caudé, au septum, au striatum, ou son rôle dans les centres olfactifs proches a été longtemps débattue jusqu'à dans les années 1980, période pendant laquelle il a été définitivement reconnu comme noyau indépendant et spécialisé, faisant partie du striatum ventral [65], avec qui il partage des caractéristiques histologiques, biochimiques et hodologiques.

b) Description générale

Le striatum ventral est une structure faisant partie du système des ganglions de la base, paire et bilatérale, anatomiquement définie par l'association du noyau accumbens (NAcc), d'une partie du tubercule olfactif et des parties ventromédiales du noyau caudé et du putamen.

Le NAcc est lui-même défini comme étant situé dans la partie la plus ventrale du noyau caudé et du putamen, sous le bras antérieur de la capsule interne ; ses limites précises telles que définies actuellement sont [6] :

- Pour la limite postérieure, la partie postérieure de la commissure antérieure ;
- Pour la limite antérieure, la zone où la limite antérieure de la capsule interne effectue la séparation entre le noyau caudé et le putamen ;
- Pour la limite médiane : le plan sagittal passant par la bordure inférieure du ventricule latéral ;
- Pour la limite latérale : une ligne s'étendant vers le bas et latéralement jusqu'au bord antérieur de la capsule interne ;
- Pour la limite dorsale : le plan horizontal passant sous la tête du noyau caudé, de la limite inférieure du ventricule latéral jusqu'à la limite inférieure de la capsule interne ;
- Pour la limite ventrale : antérieurement, la capsule externe (face latérale) et la bande diagonale de Broca (face médiale), postérieurement, le noyau hypothalamique antérieur.

Il s'agit d'un noyau de forme globalement ovoïde, légèrement aplati sur sa face dorsale. Ses dimensions moyennes sont une longueur de 10,5 mm, une largeur de 14,5 mm et une hauteur de 7,0 mm pour certaines équipes [6], mais d'autres rapportent une taille légèrement moins importante de 8 mm x 8mm x 6 mm [7], ce qui en fait un noyau relativement imposant, par rapport au noyau sous-thalamique par exemple [66]. Il s'agit donc d'un noyau plus étendu dans le sens antéro-postérieur et médio-latéral que dorso-ventral (et donc plus facilement visualisable sur des coupes IRM coronales et sagittales que axiales).

Sa structure est hétérogène : il a été établi, initialement sur les modèles animaux [67,68] puis chez l'homme [69,70], qu'il peut être divisé en une partie centrale, le « core » (cœur), entouré sur ses faces médiale, latérale et ventrale par un « shell » (coquille). Ces deux parties sont différentes de par leurs structures histologiques, leurs caractéristiques électrophysiologiques, les types cellulaires qui les composent, leurs récepteurs aux

neurotransmetteurs et leurs connexions avec d'autres structures cérébrales, comme nous le verrons par la suite.

On peut également noter que certaines études sur modèle animal [67] ont relevé la possibilité de l'existence d'une troisième subdivision du noyau accumbens, au niveau du pôle rostral, sans différenciation anatomique avec le noyau caudé et le putamen, mais présentant des caractéristiques histologiques différentes.

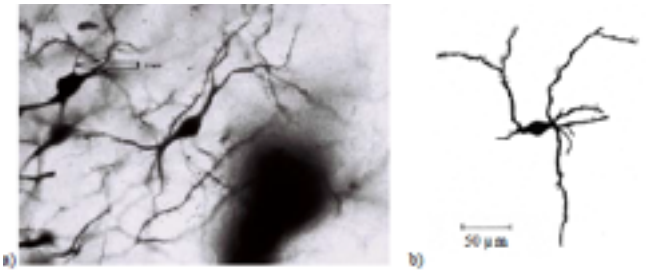
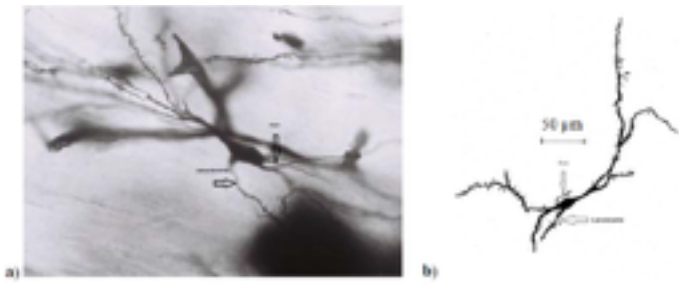
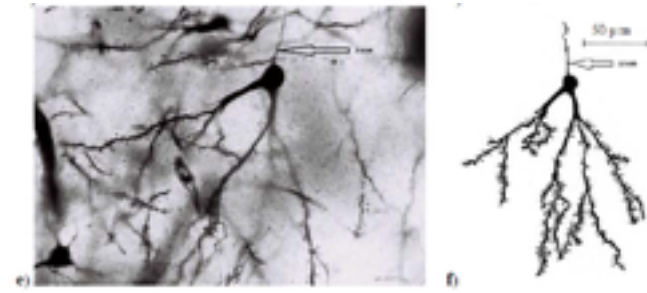
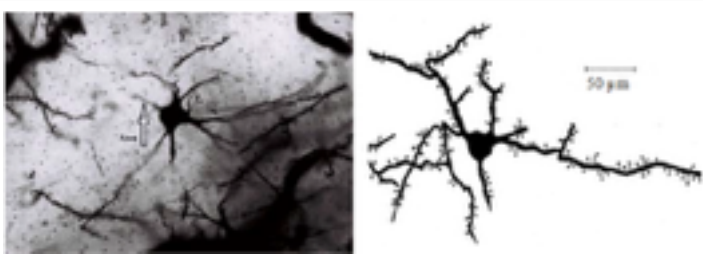
Bien qu'il n'existe pas de consensus, des différences de taille ont été décrites en fonction de la localisation hémisphérique ou du sexe [6,71], ainsi qu'une possible atrophie liée à l'âge, certaines équipes ayant trouvé des modifications [72], et d'autres concluant au contraire à un relatif maintien dans le temps de la structure du noyau [6,73].

c) Composition cellulaire et organisation

On retrouve dans le noyau accumbens humain 4 grands types neuronaux différenciables (Tab.2.). Cependant, une étude histologique a permis de montrer que la composition cellulaire du core et du shell étaient sensiblement différentes [74] :

- Le core présente une densité de neurones assez faible, comprenant principalement des neurones de type III (pyramidal-like), et quelques neurones de type 4 (multipolaires ou MSN : medium spiny neurons)
- Le shell présente quant à lui une forte densité de neurones ; on retrouve principalement des neurones de type I et II (fusiformes) mêlés à des neurones de type IV (multipolaires) ;

tous ces neurones présentent de multiples subdivisions dendritiques et de nombreuses épines dendritiques (recevant les contacts synaptiques d'axones d'autres neurones).

Type	Aspect	Photographie et schéma
Type 1	Neurones fusiformes	
Type 2	Neurones fusiformes avec dendrite latéral	
Type 3	Neurones pyramidal-like	
Type 4	Neurones multipolaires : Medium Spiny Neurons (MSN) ou SPN (Spiny Projection Neurons)	

Tab.2. D'après Sazdanović & al [74]. Différents types neuronaux identifiables dans le noyau accumbens.

De plus, core et shell se distinguent également du point de vue de leur composition moléculaire en neurotransmetteurs et en récepteurs [69, 75] :

- On retrouve préférentiellement dans le shell, entre autres, la dopamine, la sérotonine et leurs récepteurs ;
- On retrouve préférentiellement dans le core, entre autres, des récepteurs GABAergiques.

Il semble également important de signaler les différences d'expression et de synthèse d'ARNm (messagers) entre le core et le shell, suggérant à nouveau des rôles distincts (76).

En plus de cette différenciation core/shell, on peut relever l'organisation cytotologique et biochimique particulière de ces subdivisions du noyau accumbens ; cette organisation commune au tissu striatal est appelée « patch-matrice » ou « striosomale », et correspond à une subdivision en 2 compartiments distincts [77, 78, 79] (Fig.6.) :

- Les patches (ou striosomes, ou encore striatal patches) sont caractérisés, par exemple, par une densité élevée en récepteurs μ -opioïdes et à la dopamine de type 1.
- La matrice contient moins de récepteurs μ -opioïdes, mais montre une activité acétylcholinesthésique importante (protéines acétylcholine esterase et choline acetyltransferase), et exprime plutôt des récepteurs à la dopamine de type 2.

d) Connectomique

Nous étudions en partie, dans le chapitre suivant, le détail de la longue liste des afférences et efférences des différentes subdivisions du noyau accumbens (shell/core ou patch/matrice), et leur rôle supposé. On peut juste préciser ici que le noyau accumbens représentant le principal noyau d'entrée de la boucle limbique dans le système des ganglions de la base [6, 81], il est au centre de nombreuses connexions avec d'autres aires cérébrales. Un résumé en est donné de façon schématique en Fig.7.

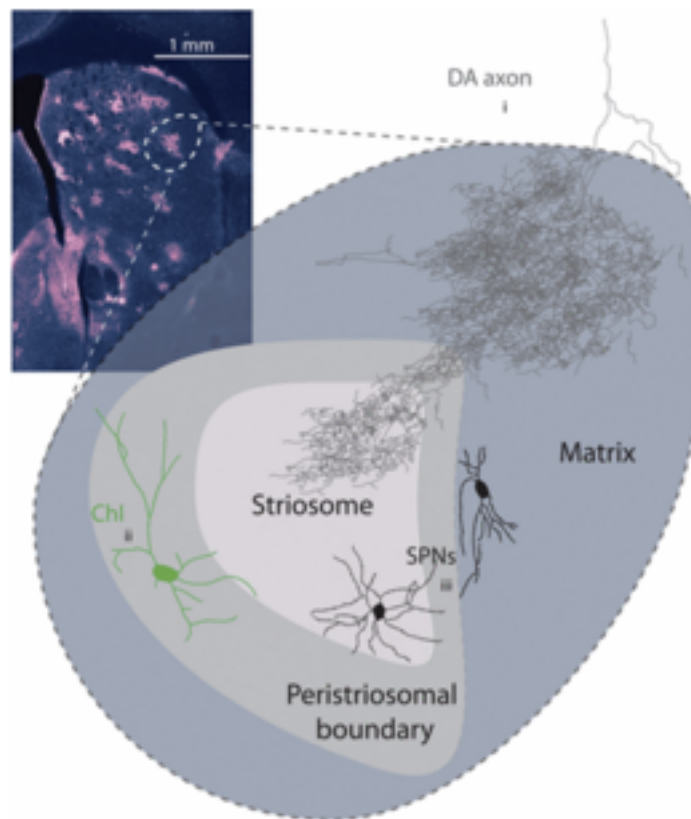


Fig.6. D'après Brimblecombe & Cragg [80]. En haut à gauche : Section du cerveau d'une souris au niveau du striatum, marquage immunohistochimique des récepteurs μ -opioïdes ; on obtient un marquage des patches en rose. Au centre : Illustration de l'organisation en patch/matrice : (i) Les neurones dopaminergiques en provenance des centres mésencéphaliques projettent sur les patches et la matrice ; (ii) Interneurones en périphérie des patches (iii) Neurones multipolaires de type IV (MSN ou SPN) situés soit dans les patches (exprimant davantage le récepteur D1 à la dopamine), soit dans la matrice (exprimant davantage le récepteur D2 à la dopamine).

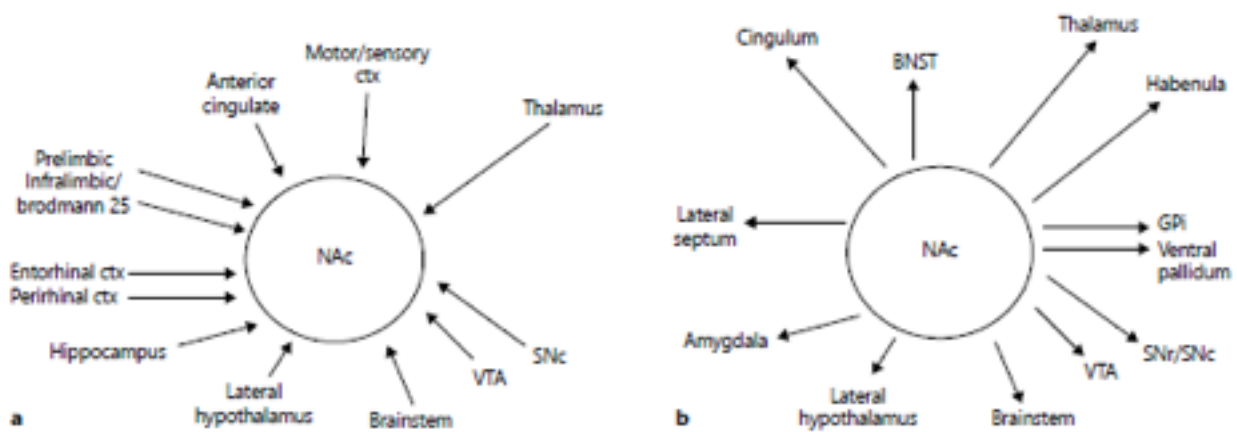


Fig.7. D'après Salgado et Kaplitt [6]. Représentation schématique des principales connexions afférentes (a) et efférentes (b) du noyau accumbens. SNc : Substance noire, pars compacta; BNST : strie terminale ; GPI = globus pallidus interne ; SNr : Substance noire, pars reticula ; ctx : cortex.

3. Le cortex pré-frontal et le cortex orbito-frontal

a) Description générale

Le cortex pré-frontal fait partie du lobe frontal, et est défini comme la partie antérieure du lobe frontal chez les mammifères, située en avant des régions pré-motrices et motrices, juste au dessus des orbites.

Il se compose (aires numérotées selon Brodmann) [82, 83, 84] :

- Du cortex pré-frontal dorso-latéral (aires 8,9,44,45,46)
- Du cortex cingulaire antérieur (aires 24, 25, 32) (24), pouvant être divisé en une région dorsale et une région située sous le genou du corps calleux

- Enfin, du cortex orbito-frontal, qui nous intéresse dans ce travail. Cette partie comprend différents gyri (23, 24) :

- Gyrus fronto-polaire (N°10), le plus antérieur
- Gyrus orbitaire antérieur (N°11)
- Gyrus orbitaire postérieur (N°13)
- Gyrus orbitaire médial (N°14)
- Gyrus orbitaire latéral (N°47/12)

On notera qu'à la faveur d'études en imagerie fonctionnelle [85, 86, 87] ayant étudié le rôle spécifique de chaque région, le cortex pré-frontal a pu être divisé en différentes parties d'un point de vue fonctionnel :

- Le cortex orbito-frontal (OFC) lui-même divisible en cortex orbito-frontal médial (mOFC) et latéral (lOFC)
- Le cortex ventro-médial pré-frontal (vmPFC), qui inclut la partie la plus médiale du cortex orbito-frontal et le cortex situé sous le genou du corps calleux (aires 25, 32 en partie, 11, 14, 10).
- Le cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC)
- Le cortex dorso-latéral pré-frontal (dlPFC)

b) Le cortex orbito-frontal

Les quatre gyri les plus inférieurs (gyrus orbitaire médial, gyrus orbitaire latéral, gyrus orbitaire antérieur, gyrus orbitaire postérieur) sont divisés par plusieurs sulci (25, 30) dont la

forme ressemble à un « H » majuscule (Fig.8.). En se plaçant selon un axe antéro-postérieur, on peut décrire 3 sulci parallèles : médialement, le sulcus olfactif, puis le sulcus orbitaire médial et enfin le sulcus orbitaire latéral ; le sulcus orbitaire transverse relie le sulcus médial au sulcus latéral approximativement à la moitié de leur longueur, formant ainsi schématiquement la barre horizontale du « H ».

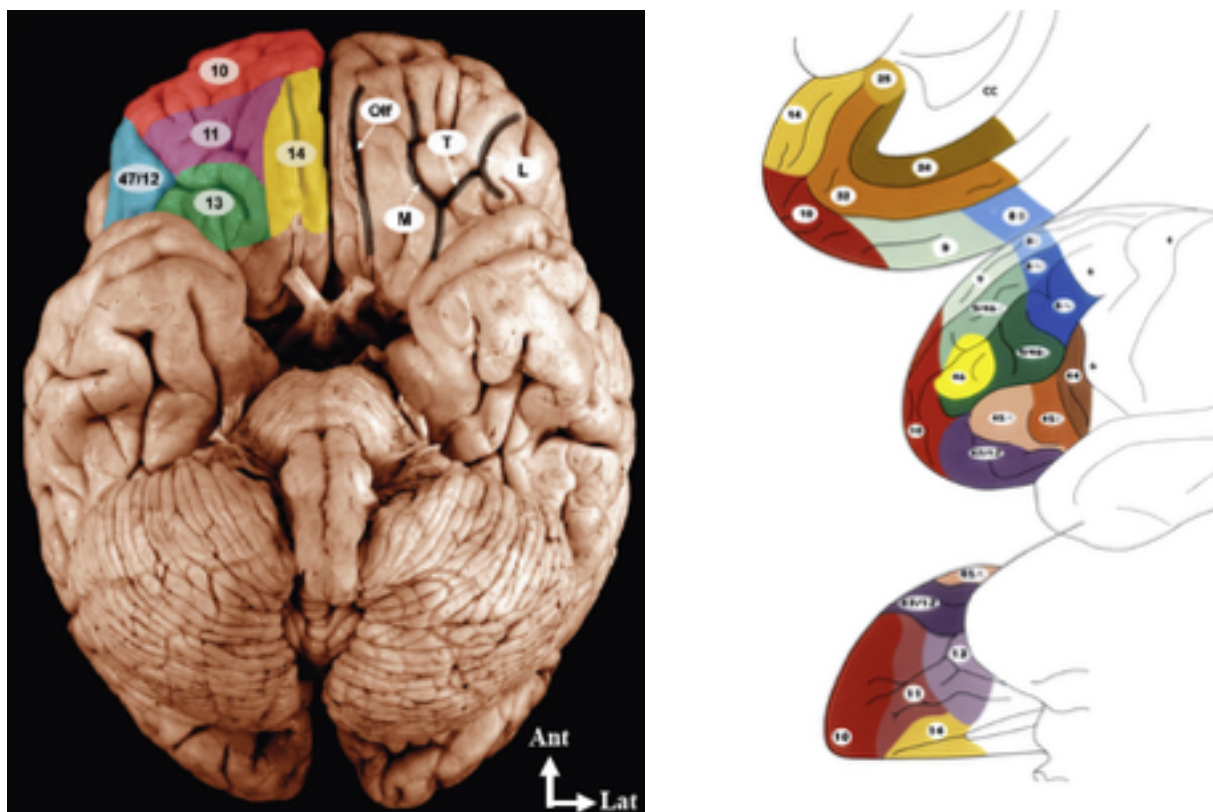


Fig.8. A gauche : D'après Jonathan D. Wallis [88]. Représentation du cortex orbito-frontal sur une vue inférieure de l'encéphale. En couleurs, sur l'hémisphère droit, les aires de Brodmann 10, 11, 12/47, 13 et 14 qui constituent le cortex orbitofrontal. Sur l'hémisphère gauche, on distingue le « H » des sulci subdivisant le cortex orbito-pré-frontal. Olf : sulcus olfactif ; M : sulcus orbitaire médial ; T : sulcus orbital transverse ; L : sulcus orbitaire latéral. A droite : d'après Petrides & al (83) : cartes cytoarchitectoniques en vue médiale (haut), latérale (milieu) et inférieure (bas) de la partie antérieure du lobe frontal chez l'homme.

c) Connectomique

Les études menées sur les connexions du cortex orbito-frontal avec d'autres structures encéphaliques font émerger plusieurs caractéristiques, dont certaines seront détaillées dans la partie IV de ce travail :

- Existence de nombreuses connexions afférentes permettant la réception d'informations sensibles de toutes modalités (aire 47/12 particulièrement) : visuelles (en provenance du cortex temporal inférieur), auditives (en provenance des aires auditives secondaires et tertiaires), somato-sensorielles (en provenance du cortex somato-sensoriel primaire et secondaire) et polymorphes (cortex temporal supérieur) [89, 90, 91].
- Pauvreté des connexions à visée motrice : quelques connexions existent entre l'aire 47/12 et les aires visuelles supplémentaires, et entre l'aire 13 et le cortex ventral pré-moteur.
- La richesse des connexions afférentes et efférentes vers les structures profondes du cerveau : amygdales, insula, gyrus cingulaire, hippocampe, aire tegmentale ventrale, *etc.* ; et en relation avec le système nerveux autonome : hypothalamus postéro-latéral, substance grise péri-aqueducale [92], permettant la réception d'informations en rapport avec l'homéostasie et l'état interne de l'organisme.
- Connexion efférente forte avec le striatum ventral et en particulier le noyau accumbens (cf. ci-après, III-4), le thalamus médio-dorsal et d'autres zones du cortex pré-frontal.

Ceci permet d'envisager que l'ensemble des connexions du cortex orbito-frontal permettent aux neurones présents dans cette structure de faire l'association entre les stimuli sensoriels provenant du monde extérieur, l'homéostasie de l'organisme ainsi que d'éventuels

événements émotionnels, puis de transmettre cette information dans d'autres parties du cortex pré-frontal et du cerveau afin d'influer sur des processus cognitifs en cours [93].

4) Le faisceau accumbo-frontal

a) Historique

L'existence de nombreuses connexions entre le striatum et le cortex pré-frontal a été largement décrite dans la littérature depuis une trentaine d'années chez de nombreuses espèces, dont l'homme [94, 95, 96, 97].

Cependant, ce n'est qu'au début des années 2010 qu'une étude de dissection micro-chirurgicale conduite par l'équipe de Rigoard [7] a permis d'authentifier pour la première fois, de façon anatomique, l'existence physique d'une connexion spécifique entre le cortex orbito-frontal et le cortex ventro-médial pré-frontal avec le noyau accumbens.

b) Description

Cette étude a permis de décrire de façon précise l'émergence et le trajet de faisceaux de substance blanche reliant le striatum au cortex orbito-frontal (Fig.9. et Fig.10.) :

- La projection la plus médiale correspond au faisceau accumbo-frontal (FAF) ;
- La projection la plus latérale comprend les fibres à destination ou en provenance du cortex orbito-frontal latéral (IOFC), dont l'émergence se situe à la jonction entre le noyau accumbens et la tête du noyau caudé.

- La projection intermédiaire, inconstante, dont les fibres émergent de la partie la plus inférieure et antéro-médiale de la tête du noyau caudé.

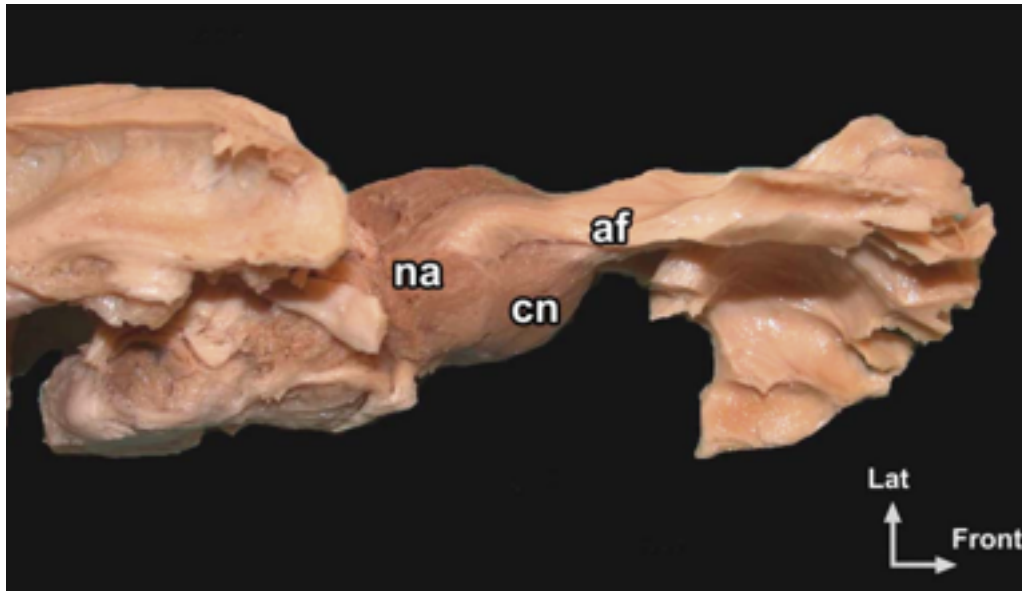


Fig.9. *Vue inférieure et latérale de l'hémisphère cérébral gauche après dissection, d'après Rigoard & al [7]. Les différents faisceaux frontaux-striataux sont individualisés : af : faisceau accumbo-frontal ; ompf : fibres orbito-médiales pré-frontales ; oplf : fibres orbito-latérales pré-frontales ; na : noyau accumbens ; cn : noyau caudé*

On comprend donc que ce faisceau accumbo-frontal, parfaitement individualisable des autres connexions fronto-striatales, permet de relier le noyau accumbens au cortex orbito-médial pré-frontal et à une partie du cortex ventro-médial pré-frontal ; les auteurs décrivent son trajet comme suit :

- Emergence « en ruban » depuis le bord latéral de la partie inféro-médiale du noyau accumbens ;
- Puis, le faisceau s'aplatit et se plie en prenant une direction antéro-médiale ;

- Enfin, le faisceau principal se divise en sous-faisceaux (3, 2 ou aucune subdivision dans certains cas) et se projette sur le cortex orbito-pré-frontal (et également sur le cortex ventro-médial pré-frontal, d'un point de vue fonctionnel), dans sa partie la plus médiale (gyrus rectus et gyrus orbital médial principalement)

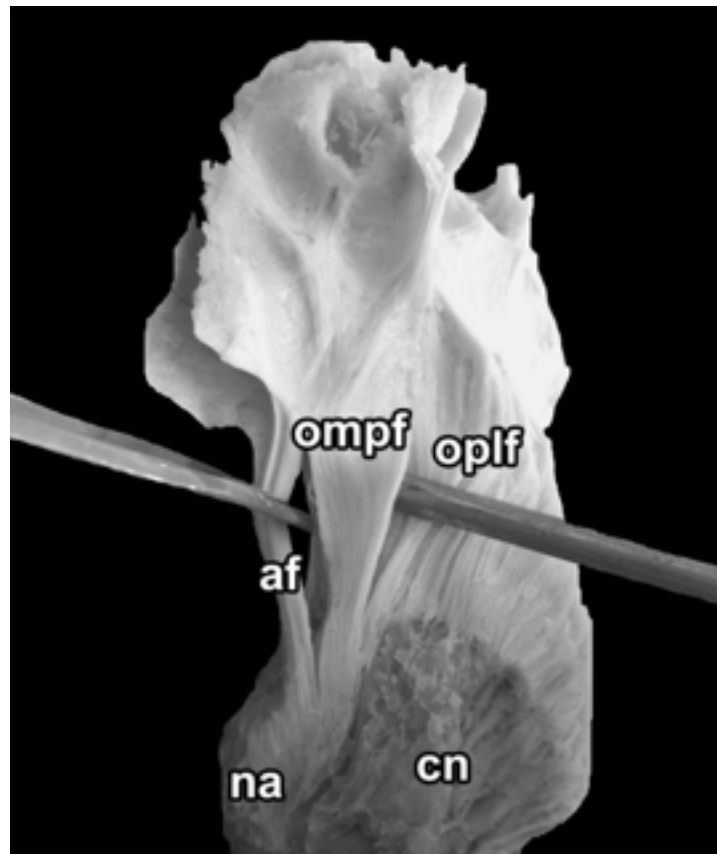


Fig.10. Vue inférieure de l'hémisphère gauche après dissection, d'après Rigoard & al [7]. On distingue parfaitement le faisceau accumbo-frontal (af) émergeant du bord latéral de la partie inféro-médiale du noyau accumbens (na). cn : noyau caudé ; ompf : fibres orbito-médiales pré-frontales ; oplf : fibres orbito-latérales pré-frontales.

IV. SYSTEME CEREBRAL DE LA RECOMPENSE : FONCTIONNEMENT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

Nous nous attacherons dans cette partie à décrire, dans un premier temps, le fonctionnement général normal et simplifié des circuits de la récompense, sans prétendre à une exhaustivité complète tant le sujet est riche et en progression constante ; nous nous intéresserons ensuite aux modifications de ces circuits entrant en jeu dans les pathologies étudiées dans ce travail, à savoir l'anorexie mentale et les troubles obsessionnels compulsifs.

I. Fonctionnement normal du système de la récompense

a) Introduction

Les recherches conduites depuis une quarantaine d'années sur les mécanismes de la récompense et de la motivation ont permis d'affiner notre compréhension du fonctionnement de ces systèmes au niveau cérébral. Bien qu'on dispose aujourd'hui d'éléments et de preuves suffisants pour décrire de façon simplifiée les circuits impliqués, ceux-ci sont d'une extrême complexité, liée à la fois au nombre de structures impliquées et aux mécanismes de contrôles et de rétro-contrôles qu'elles exercent entre elles.

Le circuit de la récompense et de la motivation permet à l'individu d'évaluer les résultats probables de différents choix ; pour ce faire, le cerveau doit être en mesure d'évaluer de façon précise la récompense associée à chaque action, les conséquences de cette action et les risques qui y sont inhérents, afin de mettre en place dans un deuxième temps les schémas d'action appropriés.

Il convient dès le début de ce propos d'envisager deux niveaux dans ce système de récompense :

- Un niveau basique, principalement organisé autour de l'hypothalamus, prenant en charge les stimuli « primaires » et les besoins fondamentaux, intimement relié à l'homéostasie de l'organisme. Par exemple, pour l'alimentation, on sait [98, 99] qu'une lésion hypothalamique peut induire une anorexie ou une obésité secondaire ; par ailleurs l'hypothalamus latéral contient des neurones produisant l'orexine, impliquée dans la sensation de faim, et l'hypothalamus ventromédial contient de nombreux récepteurs à la leptine, qui est l'hormone de la satiété. Des modifications de la sécrétion de ces 2 hormones peuvent conduire à des modifications de l'alimentation, et donc également à une obésité ou une perte de poids [100, 101].
- Un niveau complexe, impliquant des structures cérébrales corticales et profondes, mis en jeu lorsque des choix complexes sont nécessaires, que ces choix impliquent des besoins fondamentaux (alimentation, sexe, *etc.* : récompenses primaires) ou non (jeu, sport, *etc.* : récompenses secondaires) ; ces besoins non fondamentaux entraînent par ailleurs des récompenses plus complexes ou abstraites (argent pour le jeu, challenge pour le sport), non dépendantes des stimuli extérieurs, et nécessitant donc un plus haut niveau d'abstraction pour leur mise en place.

Nous nous pencherons dans ce propos sur le niveau complexe d'organisation des circuits de la récompense, principalement organisé autour de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale.

Les ganglions de la base, sont, comme on l'a vu précédemment, au centre de l'intégration de 3 systèmes différents : limbique (motivation, émotions et récompense), associatif (cognition) et sensori-moteur. Ces 3 circuits atteignent et parcourent le système des ganglions de la base de façon séparée mais « parallèle », permettant des interconnexions entre eux [102, 103], nécessaires à l'apprentissage de nouvelles compétences, mais aussi à l'inhibition de comportements non appropriés. Les ganglions de la base jouent donc un rôle d'intégration des différentes informations internes à l'organisme et en provenance de stimuli extérieurs.

En particulier, le système de récompense limbique est conçu pour optimiser les stratégies et comportements afin de maximiser la possibilité d'obtention d'une récompense. Comme on le verra dans un deuxième temps, le dysfonctionnement de ce système lors de situations pathologiques, comme l'abus de drogues ou des troubles psychiatriques, entraîne des comportements inappropriés, à l'origine de stratégies de récompenses défaillantes [104, 105].

Bien que de nombreuses zones du cerveau soient impliquées dans les 3 systèmes sus-cités, l'essentiel du processus de récompense/motivation, de cognition, et de mise en place des schémas moteurs en découlant implique la circuit fronto-basal. Au sein de ce circuit, plusieurs structures jouent un rôle spécifique et essentiel (par exemple, évaluation de la valeur d'une récompense, risque lié à son obtention, etc.) (Fig.11.) :

- Les aires corticales pré-frontales : cortex cingulaire antérieur (ACC) , cortex orbito-frontal (OFC), cortex ventro-médial pré-frontal (vmPFC)
- Striatum ventral (VS), dont fait partie le noyau accumbens

- Pallidum ventral (VP)
- Aire tegmentale ventrale (VTA) et substance noire (SN), comprenant les neurones dopaminergiques mésencéphaliques essentiels au fonctionnement du système.
- D'autres structures entrent également en jeu : partie dorsale du cortex pré-frontal (dPFC), amygdale, hippocampe, thalamus, noyau sous-thalamique, habénula latérale.

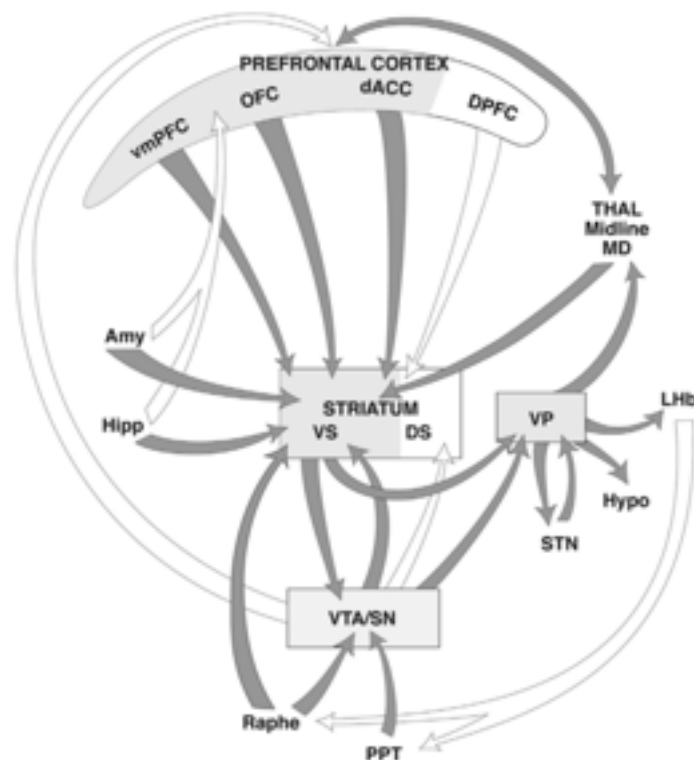


Fig.11. Schéma des principales structures et connexions impliquées dans le système de la récompense. D'après Haber SN [106]. Les structures et flèches grisées représentent les connexions principales du système de la récompense. Amy, amygdale ; dACC, partie dorsale du cortex cingulaire antérieur ; DPFC, partie dorsale du cortex pré-frontal ; DS, striatum dorsal ; Hipp, hippocampe ; Hypo, hypothalamus ; LHb, habénula latérale ; MD, noyau médio-dorsal du thalamus ; OFC, cortex orbito-frontal ; PPT, noyau pédonculo-pontin ; SN, substance noire, pars compacta ; STN, noyau sous-thalamique ; THAL, thalamus ; vmPFC, cortex pré-frontal ventro-médial ; VP, pallidum ventral ; VS, striatum ventral ; VTA, aire tegmentale ventrale.

b) Cortex pré-frontal : connectivité, fonctions

Comme on l'a vu précédemment, le cortex pré-frontal peut être subdivisé de façon anatomique mais également de façon fonctionnelle, en fonction du rôle spécifique de chaque région dans la mise en place de la récompense et de la régulation des émotions :

- Le cortex orbito-frontal (OFC) lui-même divisible en cortex orbito-frontal médial et latéral.
- Le cortex ventro-médial pré-frontal (vmPFC), qui inclut la partie la plus médiale du cortex orbito-frontal et le cortex situé sous le genou du corps calleux
- Le cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC)
- Le cortex dorso-latéral pré-frontal (dlPFC)

Le cortex orbito-frontal a pour fonction principale d'évaluer la « représentation » sensorielle d'un stimulus, et de le lier à une valeur précise [107] ; en ce sens, il possède des connexions fortes avec les aires sensorielles et les régions liées au processus de récompense [108, 109], et est donc sensible aux stimuli extérieurs (visuels, auditifs, etc.). Il peut être fonctionnellement décrit selon un axe cranio-caudal : les régions les plus caudales reçoivent surtout des afférences des aires sensitives primaires (données « brutes »), et les régions les plus crâiales des afférences des aires sensitives secondaires (données « traitées »). Ceci se traduit par un gradient cranio-caudal dans la représentation des récompenses (stimuli et récompenses primaires activant davantage les zones caudales, et récompenses secondaires activant plutôt les zones crâiales).

Le cortex ventro-médial pré-frontal (vmPFC), distingué comme on l'a vu précédemment de façon fonctionnelle plutôt qu'anatomique, a pour rôle principal, en complément du cortex orbito-frontal, de relier les stimuli internes (tels que la satiété par exemple) à une valeur donnée [107]. Une caractéristique importante du vmPFC est la possibilité d'encodage rapide de la valeur estimée d'un stimulus, juste avant ou pendant la réalisation d'une action, et sans faire appel à l'expérience ou à la mémoire pour estimer la valeur de ce stimulus, contrairement à de nombreuses autres aires cérébrales [110].

Pour résumer, le cortex orbitofrontal prend en compte les signaux sensitifs externes pour évaluer les processus de motivation liés à l'environnement, tandis que le cortex préfrontal ventromédial est lui plutôt spécialisé dans la prise en compte des signaux internes, centrés sur le sujet.

Le cortex cingulaire antérieur joue plutôt, quant à lui, un rôle « d'interface » et de surveillance de différentes fonctions cérébrales, dans le but de sélectionner les plus pertinentes en vue d'un objectif précis [111]. Des études d'imagerie fonctionnelle ont montré une activation du cortex cingulaire antérieur dans le cadre de la réalisation de tâches très différentes, avec cependant un point commun : cette activation se fait particulièrement lors de la nécessité de sélectionner une action parmi d'autres pour réaliser l'objectif donné [112].

Il présente peu d'afférences sensitives, mais reçoit par contre de nombreuses connexions en provenance du lobe frontal, particulièrement depuis les aires impliquées dans la cognition, la motivation et le contrôle moteur, ce qui se traduit dans ses connexions avec d'autres zones associatives, limbiques et motrices du cerveau profond.

Le cortex cingulaire antérieur se divise en 2 aires distinctes, selon un axe dorso-ventral :

- La partie ventrale (vACC) est plutôt associée aux fonctions viscérales et émotionnelles ; en ce sens, elle présente logiquement de nombreuses connexions avec l'hypothalamus (dont on a rappelé précédemment le rôle dans l'homéostasie interne) et avec l'amygdale et l'hippocampe, dont le rôle dans les émotions primaires a été démontré [113] .
- La partie dorsale (dACC) sert d'interface entre les réseaux de la récompense et les réseaux de mise en place des schémas moteurs et de l'action, ce qui explique ses connexions fortes avec les régions pré-frontales associatives, limbiques et motrices.

Il semble important de noter que ces différentes aires pré-frontales sont fortement interconnectées, à la fois à l'intérieur même de chaque aire, mais également les unes aux autres [114], de façon assez spécifique cependant : une partie d'une région se projette de façon précise sur une partie d'une autre région, sans que ces projections ne concernent l'ensemble d'une aire toutefois. Par exemple, une partie de l'aire 25 (vmPFC) se projette seulement de façon précise sur certaines parties de l'aire 14.

c) Striatum ventral et noyau accumbens : connectivité, fonctions

1. Afférences

Comme décrit précédemment, le noyau accumbens est le principal point d'entrée de la boucle limbique dans le système des ganglions de la base. En effet, il reçoit à la fois :

- Des afférences indirectes, via la voie dopaminergique mésolimbique, depuis l'aire tegmentale ventrale et la substance noire
- Des afférences directes glutamatergiques depuis le subiculum, l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus, et bien sûr depuis le cortex limbique et pré-frontal dans son ensemble.

On a également vu précédemment que l'organisation du noyau accumbens (et du striatum ventral en général) était caractérisée au niveau cellulaire par une organisation dite « patch/matrice ». Cette organisation a son importance dans l'étude de la connectivité du striatum ventral, dans le sens où patches et matrice reçoivent des afférences différentes :

- Les patches reçoivent des afférences du cortex limbique, de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale
- La matrice reçoit des afférences du cortex pré-frontal, moteur, des aires sensibles corticales, ainsi que de l'aire tegmentale ventrale et également de la substance noire.

Enfin, il existe également une organisation topographique des projections sur le striatum ventral depuis le cortex et les autres noyaux gris centraux, en fonction des afférences atteignant le shell, le core ou d'autres parties du striatum ventral (Fig.12. et Fig.13.) :

- Les afférences glutamatergiques en provenance du vmPFC (particulièrement des aires 25, 14 et 32 de Brodmann) vont projeter sur le shell [104,115] ;
- Les afférences en provenance du cortex cingulaire antérieur et de l'OFC vont plutôt projeter sur le core et sur les parties centrales et latérales du striatum ventral [104] ;

- Les afférences en provenance des neurones dopaminergiques du mésencéphale vont se projeter de 2 façons différentes : celles venant de l'aire tegmentale ventrale plutôt sur le shell, et celles venant de la substance noire plutôt sur le core [116].
- Le shell reçoit également des afférences de l'hypothalamus latéral, du lobe temporal, de la partie latérale de l'amygdale ainsi que de certains noyaux du tronc cérébral et de la partie ventrale de l'insula ; le core quant à lui reçoit des afférences de la partie dorsale de l'insula. Le shell et le core reçoivent également tous deux une innervation complexe en provenance de la partie baso-latérale de l'amygdale, avec un contingent crânial à destination du core et un contingent caudal à destination du shell [104].

On constate via ces différents niveaux d'organisation et types de projections la complexité de l'organisation des afférences vers le noyau accumbens et le striatum ventral. Cependant, cette complexité induit nécessairement, dans des zones « frontières » entre 2 afférences, une superposition de fibres d'origines différentes, fournissant ainsi une possibilité de modulation entre différents circuits neuronaux [102] (Fig.14.). Ces zones frontières pourraient correspondre à des « hubs » ou « hotspots » [117, 118] indispensables à l'intégration des informations provenant de réseaux différents impliqués dans les mécanismes de la récompense, mais également dans les réseaux moteurs et associatifs. Ainsi, une activation coordonnée des afférences pré-frontales, par exemple, dans des régions striatales spécifiques, produirait un pattern d'activation unique au niveau des hotspots. De cette façon, des régions particulières du striatum ventral impliquées dans la formation d'intentions en réaction à une récompense seraient recrutées et influenceraient la planification stratégique à long terme et la formation d'habitudes. D'autres régions striatales, par contre, ne reçoivent des apports que d'une ou deux régions préfrontales, sans chevauchement particulier, et peuvent donc remplir des rôles plus spécialisés.

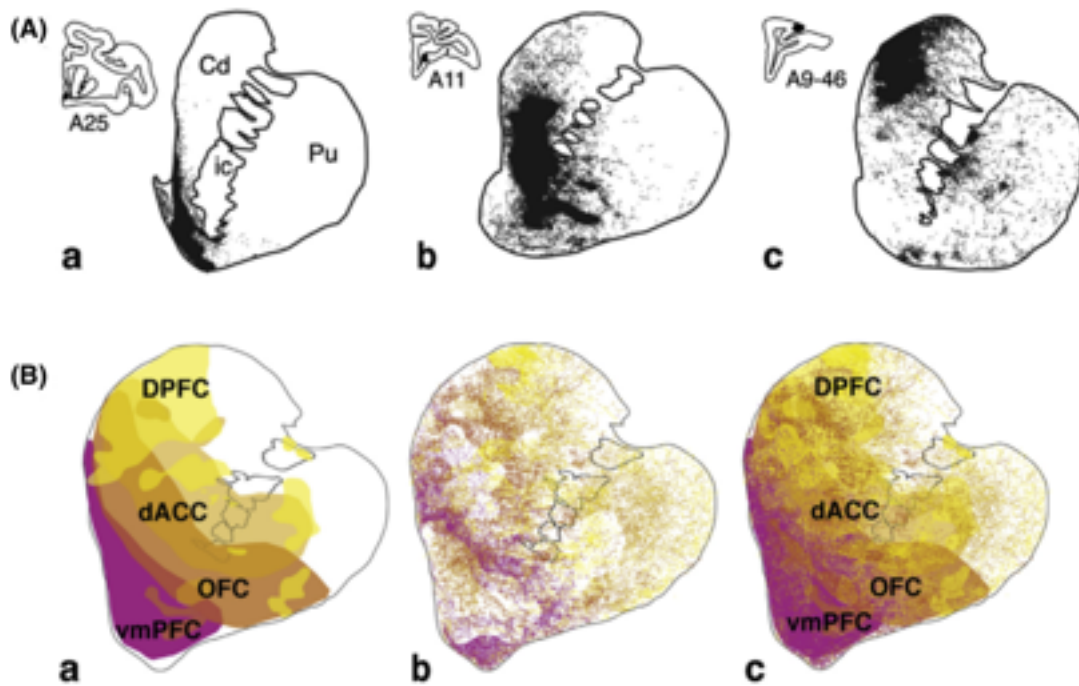


Fig.12. D'après Haber SN [106]. (A) Cartographie des afférences striatales en provenance de différentes aires du cortex pré-frontal, après injection de différents traceurs. (a) Injection au niveau du vmPFC (aire 25 de Brodmann) (b) Injection au niveau de l'OFC (aire 11 de Brodmann); (c) Injection au niveau du dPFC aires 9/46 de Brodmann). Les projections massives de fibres correspondent aux régions les plus sombres. On notera qu'en plus de ces zones « denses », il existe une projection diffuse de certaines aires sur l'ensemble du striatum. (B) Schéma illustrant la convergence des projections en provenance de différentes aires pré-frontales relatives aux mécanismes de la récompense. (a) Projection striatale des aires pré-frontales en fonction de leur projection prééminente. (b) Distribution des projections diffuses des aires pré-frontales sur le striatum. (c) Combinaison des projections denses et diffuses. dACC, cortex cingulaire antérieur dorsal ; dPFC, cortex dorso-latéral pré-frontal OFC, cortex orbito-frontal; vmPFC, cortex ventro-médial pré-frontal. En rouge, projections en provenance du vmPFC ; en orange foncé, projections en provenance de l'OFC , en orange clair, projections en provenance du cortex cingulaire dorsal ; en jaune, projections en provenance du dPFC.

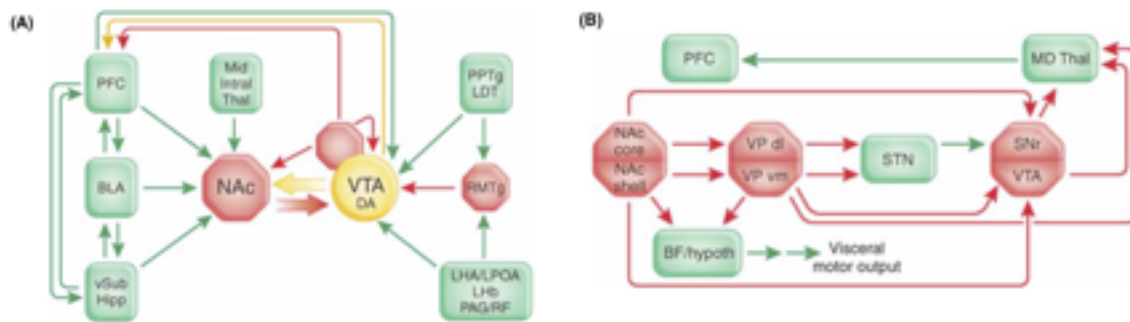


Fig.13. D'après Sesack & Grace [119]. (A) Principales connexions afférentes du noyau accumbens, de l'aire tegmentale ventrale et de différentes structures impliquées dans les processus de récompense et de motivation. En rouge, connexions ou structures inhibitrices ; en vert, connexions ou structures excitatrices ; en jaune, structures et connexions dopaminergiques modulatrices. BLA, partie base-latérale de l'amygdale cérébrale ; LHA/POA : hypothalamus latéral et aires pré-optiques ; LHb : habenula latérale ; Mid/Intral Thal : ligne médiane et noyau intra-laminaire du thalamus. NAc : noyau accumbens (core et shell) ; PAG/RF : substance grise péri-aqueductale et formation réticulée ascendante ; PFC : cortex pré-frontal ; PPTg/LDT : noyau pédonculopontin et noyau latéro-dorsal du tegmentum ; RMTg : noyau tegmental rostro-médial ; VP : pallidum ventral ; vSub/Hipp : subiculum ventral de l'hippocampe ; VTA : aire tegmentale ventrale. (B) Efférences directes et indirectes du noyau accumbens, activatrices ou inhibitrices, vers les effecteurs moteurs, afin de maximiser l'obtention d'une récompense après un stimulus. En rouge, structures et connexions inhibitrices ; en vert, structures et connexions excitatrices. BF : prosencéphale basal/substance innominée, STN : noyau sous-thalamique ; MD thal : noyau médio-dorsal du thalamus

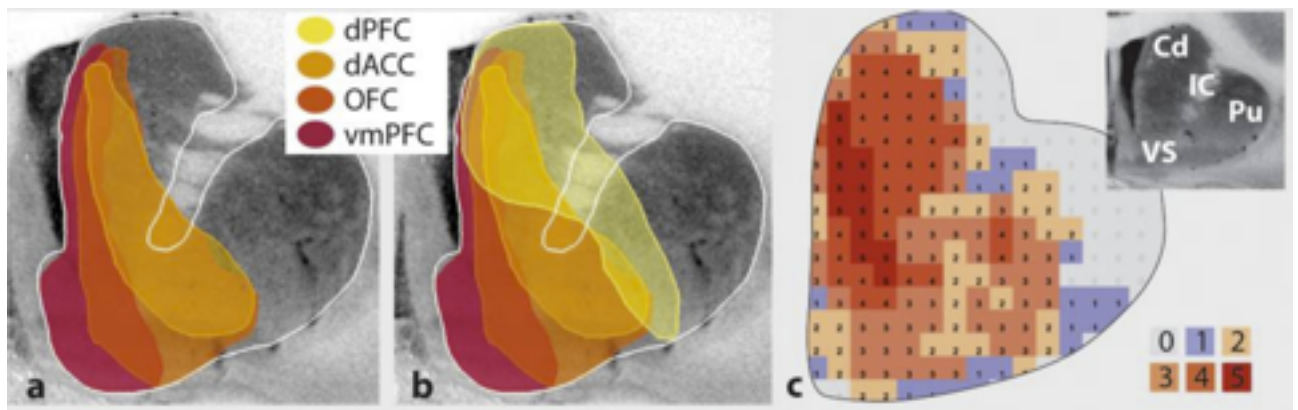


Fig.14. D'après Haber SN [106]. Convergence striatale de différentes projections corticales en provenance d'aires frontales impliquées dans la récompense ou les processus moteurs. (a) et (b) Convergence des projections en provenance du vmPFC, OFC, dACC et dPFC. (c) Cartographie par voxel probabiliste des aires de convergence dans le striatum ; la couleur de chaque section indique le nombre de projections provenant d'aires corticales différentes dans le voxel concerné. Cd, noyau caudé; dACC, cortex cingulaire antérieur dorsal ; dPFC, cortex pré-frontal dorsal ; IC, capsule interne ; OFC, cortex orbito-frontal ; Pu, putamen; vmPFC, cortex ventro-médial pré-frontal ; VS, striatum ventral

2. Efférences

Le noyau accumbens présente de nombreuses efférences, principalement vers le mésencéphale et les autres ganglions de la base. Il convient de préciser que comme pour les afférences, l'organisation des efférences du noyau accumbens se fait selon 2 niveaux d'organisation : shell/core et patch/matrice.

- Les patchs projettent sur la pars compacta et la pars reticula de la substance noire, tandis que la matrice projette seulement sur la pars reticula de cette même substance noire.
- Le shell et le core projettent tous deux de façon majeure sur le globus pallidus, particulièrement sa partie interne ; le shell projette également sur la partie ventro-médiale

du pallidum ventral, tandis que le corps projette plutôt sur sa partie dorso-latérale. On retrouve également des efférences vers la substance noire, pars reticula pour le core et pars compacta pour le shell

- Le shell présente également des efférences qui lui sont propres, décrites chez l'homme ou chez l'animal : hypothalamus latéral, amygdale [120], la strie terminale, l'aire tegmentale ventrale, noyaux pédonculo-pontin et rétro-rubral, et la substance grise péri-aqueductale [121].

3. Organisation générale

Après avoir procédé à la description des différents niveaux d'organisation du striatum ventral, et des afférences et efférences qu'il reçoit ou envoie à différents endroits de l'encéphale, il apparaît désormais nécessaire d'étudier l'organisation générale de ces réseaux afin d'éclairer le fonctionnement des circuits de la récompense et de la motivation.

Tout d'abord, via leurs connexions spécifiques, l'organisation en patch/matrice du striatum permet une compartimentalisation des afférences et efférences, et donc la mise en place de réseaux différenciés mais parallèles de traitement de l'information.

Comme on l'a vu dans la partie Anatomie de ce travail, le striatum est principalement composé d'interneurones et de neurones de type MSN (Medium Spiny Neurons, type IV), GABAergiques, présentant des caractéristiques morphologiques communes, mais différents selon les gènes qu'ils expriment (et donc les protéines qu'ils synthétisent), leurs profils électrophysiologiques et surtout les circuits dont ils font partie.

Les neurones MSN jouent plusieurs rôles dans les boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales mises en oeuvre dans les processus moteurs et limbiques :

- De façon simplifiée, ils entrent dans la constitution de la voie directe (caractérisée par des récepteurs à la dopamine de type 1, D1-R) et de la voie indirecte (caractérisée par des récepteurs à la dopamine de type 2, D2-R) (Fig.15.), par leur implication dans la régulation du mouvement. Par exemple, les neurones MSN promoteurs du mouvement expriment le récepteur D1-R à la dopamine, ce qui augmentera donc leur excitabilité lors d'un relargage de Dopamine en provenance de la substance noire à leur niveau et favorisera le mouvement ; à l'inverse, les neurones MSN inhibiteurs du mouvement expriment le récepteur D2-R à la dopamine, ce qui diminuera leur excitabilité en cas d'arrivée de Dopamine [122].
- Implication dans les processus limbiques (neurones MSN situés dans les patches) ; ces neurones reçoivent donc préférentiellement, comme on l'a vu, des afférences du cortex limbique. Ils se projettent également sur des structures pallidales faisant partie des voies directe et indirecte, mais dans des sous-régions non-motrices de ces structures, et surtout sur les neurones dopaminergiques de la pars compacta de la substance noire [123].
- L'hypothèse principale de fonctionnement de ce système patch/matrice est que les patches, en échangeant des informations avec la matrice et les interneurones environnants, exercent une régulation sur l'activité striatale, notamment en maintenant un contrôle limbique sur les informations motrices et cognitives transitant également par cette région (boucles sensori-motrices et associatives). Cette hypothèse est soutenue par différents travaux ayant montré que le déséquilibre d'activité entre patches et matrice est retrouvé dans plusieurs maladies neurologiques et psychiatriques (maladie de Huntington, dystonie, addiction aux drogues) [79].

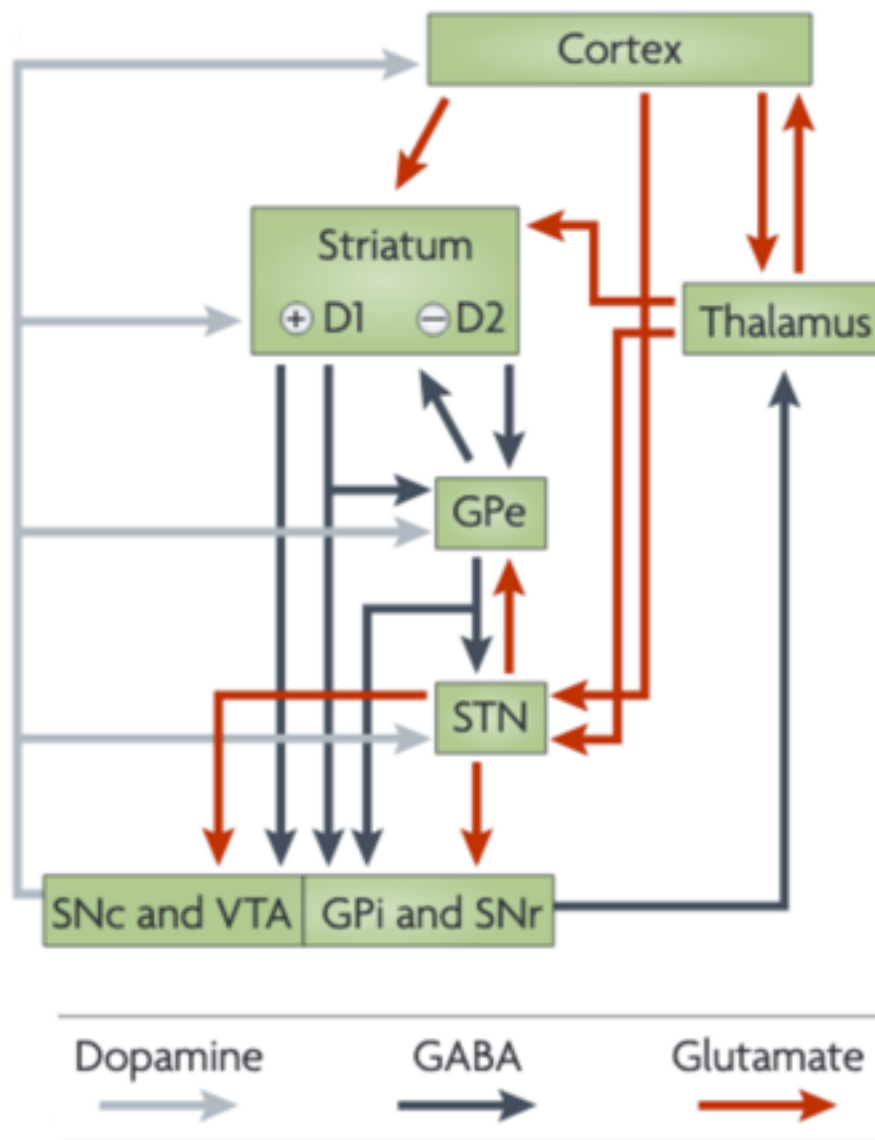


Fig.15. Le modèle du triple circuit (d'après Redgrave et coll) : Les voies directes, indirectes et hyperdirectes sont représentées. NST = Noyau subthalamique , GPe = Globus Pallidus Externe, GPi = Globus Pallidus interne, SNr : pars reticula de la substance noire, Snc= pars compacta de la substance noire , D1 – D2 : neurones MSN exprimant un récepteur D1 ou D2 à la dopamine.

Les différences de connectivité entre le shell et le core du noyau accumbens méritent également un intérêt particulier : en effet, les efférences finales du core mènent aux aires pré-motrices et motrices supplémentaires du cortex, tandis que celles du shell se connectent

aux aires pré-frontales mais aussi à certaines aires motrices sub-corticales, comme l'amygdale et l'hypothalamus latéral. En fait, plusieurs études [124, 125] ont montré la présence de 2 circuits dopaminergiques distincts mais complémentaires, basés sur la topographie du noyau accumbens. Le core se projette sur la partie dorso-latérale du pallidum ventral, qui projette ensuite sur le noyau sous-thalamique et la substance noire, qui va ensuite assurer l'innervation dopaminergique du striatum ; le shell, quant à lui, se projette sur la partie ventro-médiale du pallidum ventral, puis sur l'aire tegmentale ventrale et sur le noyau médio-dorsal du thalamus ; ce noyau exprime une connexion réciproque avec le cortex limbique pré-frontal et l'aire tegmentale ventrale, cette dernière envoyant une innervation dopaminergique aux structures impliquées dans la voie méso-corticale. On voit ainsi revenir le concept général de fonctionnement des noyaux gris centraux, à savoir des réseaux neuronaux parallèles réalisant des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales, que l'information véhiculée soit de nature motrice, sensitive ou limbique. Ces structures fonctionnant de concert conditionnent la réponse comportementale aux récompenses et à leur recherche.

4. Fonctions

A travers l'organisation patch/matrice et l'organisation shell/core, ainsi que sa position de point d'entrée du système des ganglions de la base, le striatum ventral, et particulièrement le noyau accumbens, est une région essentielle à l'interfaçage entre, d'une part, les processus de récompense et de motivation, et d'autre part, les circuits de contrôle moteurs, afin de produire des comportements appropriés pour l'atteinte d'un objectif précis [126, 127]. En ce sens, il est un effecteur indispensable d'un ensemble de comportements indispensables à la survie de l'individu et à sa reproduction ; en effet, de nombreuses études ont montré le rôle

du noyau accumbens dans la locomotion [128], l'apprentissage [129], l'évitement [130], l'impulsivité [131], les comportements à risque [132] et les comportements alimentaires [133, 134], le désir sexuel [135], l'incitation et la récompense [136].

Le noyau accumbens est donc une structure majeure du système de récompense, en jouant à la fois un rôle dans la modulation de la motivation et des comportements motivés et dans l'apprentissage ; les études en imagerie fonctionnelle réalisées sur les structures du système de la récompense montrent que le noyau accumbens jouerait plutôt un rôle dans le circuit de réponse aux émotions et stimuli « positifs », à l'inverse du circuit des émotions « négatives », plutôt organisé autour de l'amygdale [137].

En plus de ce rôle général, les subdivisions du noyau accumbens jouent également un rôle spécifique : le shell est souvent associé à l'effet « gratifiant » associé à la prise de substances ou aux comportements stimulants (alimentation, sexe, drogue) [138, 139] et à la nouveauté , tandis que le core contribue lui à l'activation comportementale nécessaire pour rechercher, obtenir ou prolonger cet effet [140, 141].

d) Fonctionnement simplifié du système de la récompense

Avant de décrire le schéma général simplifié de fonctionnement du circuit de la récompense, il apparaît nécessaire de rappeler le rôle clé des neurones dopaminergiques du mésencéphale.

1. Aire tegmentale ventrale et pars compacta de la substance noire : à l'origine de l'innervation dopaminergique du striatum

On sait depuis plusieurs dizaines d'années que les neurones dopaminergiques du mésencéphale jouent un rôle important dans le circuit limbique et dans le circuit nigro-striatal de régulation du mouvement, mais ce n'est que plus récemment que leur rôle dans le processus de récompense a été mis en exergue [142].

Les neurones dopaminergiques du mésencéphale sont contenus dans deux structures distinctes : l'aire tegmentale ventrale (VTA) et la pars compacta de la substance noire (SNc). Ces structures, organisées selon un gradient dorso-ventral, correspondant à des connexions et une composition chimique différentes, reçoivent principalement des afférences du striatum (globus pallidum externe, pallidum ventral, striatum ventral) et de certains noyaux ou structures du tronc cérébral (par exemple les colliculi supérieurs, supportant ainsi l'hypothèse que les neurones dopaminergiques reçoivent des afférences sensorielles directes permettant une réaction rapide à un stimulus de récompense) [143] ainsi que de l'amygdale. Il existe également une projection depuis le cortex pré-frontal vers l'aire tegmentale ventrale (faisceau méso-cortical) [144].

Les principales efférences de ces neurones sont dirigées vers le striatum : les neurones situés dans la partie ventrale de la pars compacta (liés au mouvement) projettent vers le striatum dorsal, tandis que les neurones situés dans la partie dorsale de la pars compacta (liés au système limbique) projettent vers le striatum ventral. Les neurones de la VTA projettent en majorité sur le core et le reste du striatum ventral, plutôt que sur le shell du noyau accumbens. Enfin, le centre du striatum (correspondant à la région innervée par le

cortex dorso-latéral pré-frontal) est la cible de très nombreuses efférences en provenance de l'ensemble de la SNc. On note également des efférences vers différentes aires corticales : cortex temporal, pariétal, *etc.*

2. Le circuit striato-nigro-striatal

Lors de la survenue d'un stimulus, la latence entre celle-ci et le déclenchement de l'activité des neurones dopaminergiques du mésencéphale est trop courte pour permettre un traitement cortical complexe de l'information liée au stimulus, et éventuellement le relier à une récompense. Le déclenchement rapide des neurones dopaminergiques provient donc d'une autre origine, par exemple de noyaux du tronc cérébral [145].

Ensuite intervient le réseau collectif d'afférences en provenance des différentes régions du cortex pré-frontal, ainsi que de l'amygdale et de l'hippocampe, dans le striatum ventral. Il permet une intégration des informations liées au traitement des récompenses et à la mémoire pour moduler l'activité striatale. Les cellules du striatum ventral, en retour, influencent un sous-ensemble de neurones dopaminergiques qui influencent à leur tour le striatum dorsal.

Il est important de comprendre que les différences « d'intensité » de connexion entre les aires striatales et les neurones dopaminergiques jouent un rôle décisif (par exemple, le striatum ventral reçoit des afférences en faible nombre depuis le mésencéphale, mais va en retour projeter de façon extensive sur les neurones dopaminergiques ; à l'inverse, le striatum dorsal reçoit de nombreuses afférences du mésencéphale, mais se projette faiblement sur les neurones dopaminergiques).

Ainsi, l'information relative à un stimulus, en entrant dans le striatum ventral, va progressivement réaliser des « boucles » striato-nigro-striatales, recrutant tout d'abord les aires limbiques impliquées dans les processus de récompense, puis aboutissant aux aires impliquées dans les processus moteurs et associatifs du striatum dorsal (Fig.16.). Par conséquent, bien que les neurones dopaminergiques puissent être activés de façon rapide par les noyaux du tronc cérébral, il existe une modulation corticale et striatale des ces neurones pour évaluer la récompense, et éventuellement modifier le comportement de l'individu dans le temps (comme en témoigne le recrutement progressif d'aires situées dans le striatum dorsal lors de processus d'apprentissage de tâches motrices, ou l'administration de drogues par exemple) [145, 146].

3. Le « medial forebrain bundle » et les voies méso-corticale et méso-limbique

On comprend donc, au vu de ces boucles striato-nigro-striatales et de leur influence sur la motivation et les commandes motrices et associatives, l'importance de la connexion entre les neurones dopaminergiques du mésencéphale (VTA et substance noire) et le striatum.

Cette connexion est assurée via un faisceau de substance blanche appelé le « medial forebrain bundle » (MFB). Le MFB fait partie intégrante du système de la récompense [147], et relie de nombreuses structures sous corticales entre elles et avec des structures corticales.

La voie mésolimbique, qui est une partie du MFB, contient justement les faisceaux nécessaires à l'organisation des boucles striato-nigro-striatales telles que décrites précédemment (Fig.17.).

La voie méso-corticale, quant à elle, relie, toujours via le MFB, l'aire tegmentale ventrale au cortex pré-frontal [148] dans son ensemble, permettant probablement au cortex de jouer son rôle de régulation du système de la récompense, et d'apprentissage de nouvelles stratégies comportementales.

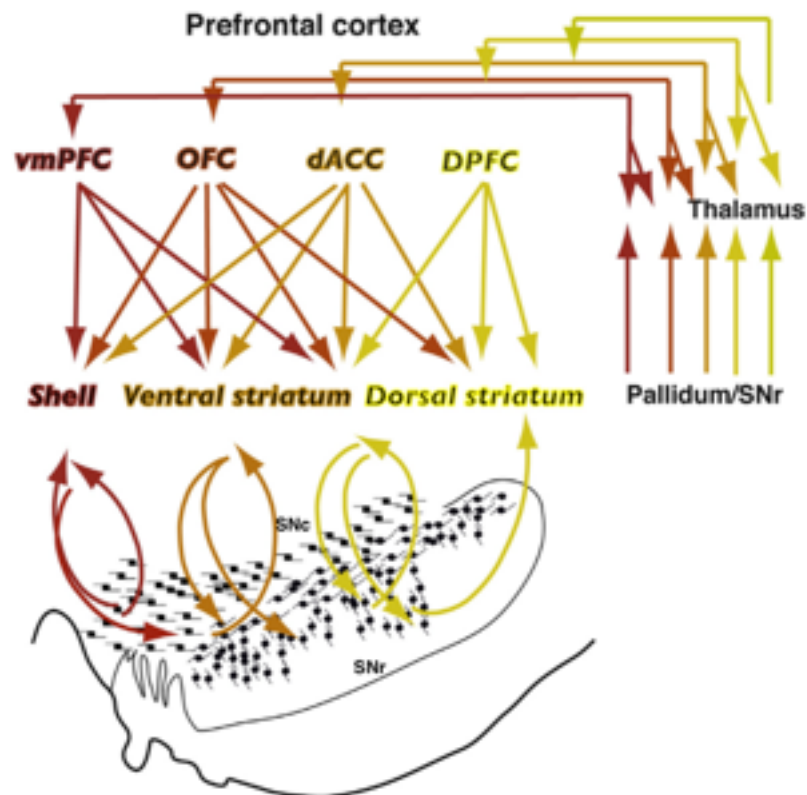


Fig.16. D'après Haber SN [106]. Schéma des boucles striato-nigro-striatales. Les fibres afférentes en provenance de différentes aires préfrontales convergent vers plusieurs régions du striatum. Grâce à l'organisation en boucles « superposées », le noyau accumbens et le striatum ventral peuvent réguler l'activité du striatum dorsal. dACC, cortex cingulaire antérieur dorsal ; DPFC, cortex pré-frontal dorsal ; OFC, cortex orbito-frontal ; SNr, pars reticula de la substance noire ; vmPFC, cortex ventro-médial pré-frontal. En rouge, connexions du vmPFC ; en orange foncé, connexions de l'OFC ; en orange clair, connexions du dACC pathways ; en jaune, connexions du DPFC ; en verre, efférences vers les aires motrices.

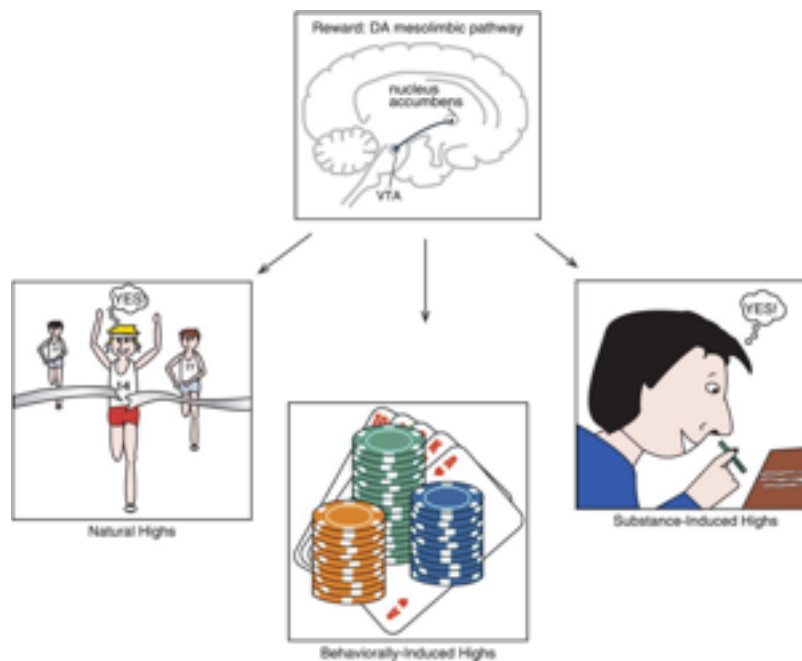


Fig.17. D'après Stahl's Essentiel Psychopharmacology [153]. Situations conduisant à une augmentation du relargage de Dopamine (DA) dans le circuit méso-limbique. Le circuit méso-limbique reliant l'aire tegmentale ventrale (VTA) au noyau accumbens est cruciale dans l'obtention d'une récompense suite à une activité donnée. Certaines activités entraînant le relargage de Dopamine et la production d'une récompense peuvent être « naturelles » (objectif professionnel, objectif sportif, alimentation ...) ou artificielles (jeux pathologique, drogue). On peut noter que l'augmentation de Dopamine dans le circuit méso-limbique est plus brutale par exemple lors de la consommation de drogues que lors d'activités « naturelles », provoquant un plaisir plus important, mais contrairement aux récompenses naturelles, la consommation de drogue va entraîner des changements dans le circuit de la récompense : c'est le cercle « vicieux » pré-occupation/besoin/dépendance/isolément, caractéristique de l'addiction.

4. Résumé de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale

En définitive, lors de la survenue d'un stimulus, les neurones dopaminergiques du mésencéphale sont activés par des structures diverses (noyau pédonculo-pontin, colliculus, aires corticales diverses, *etc.*) ; ces neurones vont projeter sur le striatum (voie méso- limbique) et particulièrement le noyau accumbens, ainsi que sur le cortex pré-frontal (voie méso-corticale), pour moduler leur activité ; le noyau accumbens, qui reçoit également des afférences modulatrices depuis le cortex pré-frontal, l'hippocampe et l'amygdale, va en retour projeter ses efférences sur les neurones dopaminergiques mésencéphaliques, et via le système de boucles striato-nigro-striatales, recruter les effecteurs nécessaires à la réalisation du mouvement. Ces efférences se projettent sur le pallidum ventral (et indirectement sur le thalamus puis le cortex) pour moduler les comportements moteurs nécessaires à la réaction vis-à-vis de ce stimulus. La communication entre le cortex pré-frontal, l'hippocampe et l'amygdale d'une part, et le striatum d'autre part, permet quant à elle la régulation de la réaction au stimulus et l'apprentissage de stratégies de réactions vis-à-vis de ce stimulus (mise en jeu de la mémoire).

2. Fonctionnement pathologique du système de la récompense : l'exemple des troubles obsessionnels compulsifs et de l'anorexie mentale

a. L'anorexie mentale

De nombreuses études sur des modèles animaux ou chez l'homme conduites depuis une trentaine d'années ont montré qu'il existait 2 grandes théories expliquant les

dysfonctionnements à l'origine de l'anorexie mentale, bien que ces théories soient « superposables » et probablement complémentaires :

- L'hypothèse de dysfonctionnement du système de la récompense [149, 150], conduisant à une dépendance ou une addiction à la privation de nourriture, impliquant un dysfonctionnement du circuit fronto-striatal ventral, et notamment du noyau accumbens.
- L'hypothèse de dysfonctionnement de l'apprentissage des habitudes [151, 152], qui propose que l'anorexie mentale ai pour fondement des anomalies de l'apprentissage des habitudes et des circuits neuronaux associés, en particulier dans le striatum dorsal.

1. L'hypothèse de dysfonctionnement du circuit de la récompense

Cette théorie de l'addiction a été mise en avant depuis une trentaine d'années, notamment lorsqu'il a été prouvé que chez les patientes anorexiques, la privation et une activité physique intenses augmentaient de façon significative la production d'endorphines, agissant sur le système des récepteurs aux opiacés et procurant ainsi une sensation de bien-être et d'euphorie [154].

Le développement de l'IRM et de l'imagerie fonctionnelle, structurelle et métabolique ont ensuite permis d'affiner la compréhension des dysfonctionnements des circuits de la récompense mis en jeu dans l'anorexie mentale. Tout d'abord, en confirmant l'hypothèse d'une modification de l'activité du striatum [155, 156], beaucoup plus importante chez les patientes anorexiques comparativement à des patientes saines. Des dysfonctions des connexions fronto-striales [149, 150] ont également été mises en évidence , aboutissant à une modification de la réponse aux afférences dopaminergiques (par changement de

l'équilibre entre les différents récepteurs à la dopamine) [157] lors de la présentation de stimuli alimentaires [158]. A l'inverse, ce dysfonctionnement pourrait également entraîner des récompenses anormales lors de l'exposition à des stimuli « conformes » à l'image que les malades ont ou veulent avoir d'elles-mêmes (par exemple, des images de minceur) [159]. Par ailleurs, plusieurs études ont noté des anomalies volumétriques et fonctionnelles au niveau du cortex orbito-frontal et au niveau du cortex cingulaire [160].

2. L'hypothèse de dysfonctionnement de l'apprentissage des habitudes

Cette théorie est basée sur plusieurs publications qui ont montré des dysfonctionnements dans les circuits associés à l'apprentissage et la mise en place de conduites « habituelles », dont fait partie la prise alimentaire ; ces dysfonctionnements semblent impliquer particulièrement le striatum dorsal [151, 152]. Ceci semble cohérent avec le modèle de connectivité décrit dans la première partie de ce chapitre, dans le sens où le striatum dorsal joue un rôle dans les processus moteurs et associatifs, en faisant intervenir le cortex cingulaire antérieur, qui sert d'interface entre les réseaux de la récompense et les réseaux de mise en place des schémas moteurs et de l'action.

Au final, ce modèle de dysfonctionnement des « habitudes » chevauche celui du dysfonctionnement du circuit de la récompense, et ces 2 modèles peuvent être complémentaires : le trouble initial de l'anorexie résulterait de dysfonctionnements du système fronto-striatal ventral, qui serait à l'origine de récompenses lors de stimuli jugés « favorables » dans le contexte de la maladie ; dans un second temps, s'installerait une dépendance et des habitudes mettant en jeu des conduites alimentaires anormales, le

réseau fronto-striatal dorsal prédominant alors dans la poursuite et la chronicisation de ces comportements [161].

3. Autres hypothèses

Bien que la plupart des autres hypothèses sur les modèles de dysfonctionnement à l'origine de l'anorexie mentale impliquent les 2 possibilités expliquées précédemment, il semble utile de noter que d'autres mécanismes pourraient être mis en jeu dans la genèse de l'anorexie mentale : dysfonction hormonale et neuroendocrine [162] (qui serait cohérente avec le rôle joué par l'hypothalamus et les hormones qu'il sécrète dans l'homéostasie interne, et ses connexions avec les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale), modifications du microbiote intestinal [163], pathologie auto-immune avec atteinte de la signalisation neuronale, facteurs génétiques pré-disposants, *etc.* [164].

b) Les troubles obsessionnels compulsifs

Comme on l'a vu dans le chapitre 1 de ce travail, le trouble obsessionnel compulsif se caractérise par des pensées obsédantes et incontrôlables pourvoyeuses d'anxiété (les obsessions), que les patients cherchent à contrôler via des comportements répétitifs (les compulsions). Ces comportements répétitifs sont souvent perçus comme addictifs et provoquent un « soulagement » chez les patients, en raison de la récompense liée à la diminution de l'anxiété. Pour cette raison, des modifications du circuit de la récompense, et particulièrement le circuit fronto-striatal, ont été mises en avant, entre autres, comme principale hypothèse physiopathologique dans la genèse du trouble.

Cette hypothèse est soutenue par plusieurs arguments :

- Diverses études de neuro-imagerie ont montré :
 - Une connectivité diminuée entre plusieurs zones du cortex pré-frontal (vmPFC et OFC par exemple) [165] ou augmentée (vmPFC et cortex cingulaire par exemple) [166].
 - Une augmentation d'activité du cortex orbito-frontal médial et cingulaire antérieur lors de l'anticipation d'une récompense « négative » (par exemple, perte d'argent), et une diminution lors de l'anticipation d'une récompense positive, par rapport à des témoins sains [167].
 - Une diminution d'activité du noyau accumbens lors de l'anticipation de la valeur d'une récompense par rapport à des sujets sains [168], mais une augmentation globale de l'activité fronto-striatale et de celle du noyau accumbens lors d'épreuves mettant en jeu un choix entre gain et perte [169].
 - Une hyper activation du circuit méso-limbique lors de tâches d'apprentissage basées sur la récompense [170]
 - Une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre noyau accumbens et cortex orbito-frontal [171]
- Des études de stimulation cérébrale profonde chez des patients atteints de TOCs [172], ayant montré des résultats encourageants lors d'une stimulation inhibitrice du noyau accumbens (Fig.18.)

En résumé, il semble donc exister des modifications complexes des réseaux de la récompense chez les patients atteints de TOCs, particulièrement dans le striatum ventral et le cortex orbito-frontal. Cependant, certaines études ont également montré que des zones cérébrales impliquées dans d'autres boucles (motrice par exemple) [173] sont également modifiées chez ces patients, suggérant une modification globale du fonctionnement cérébral.

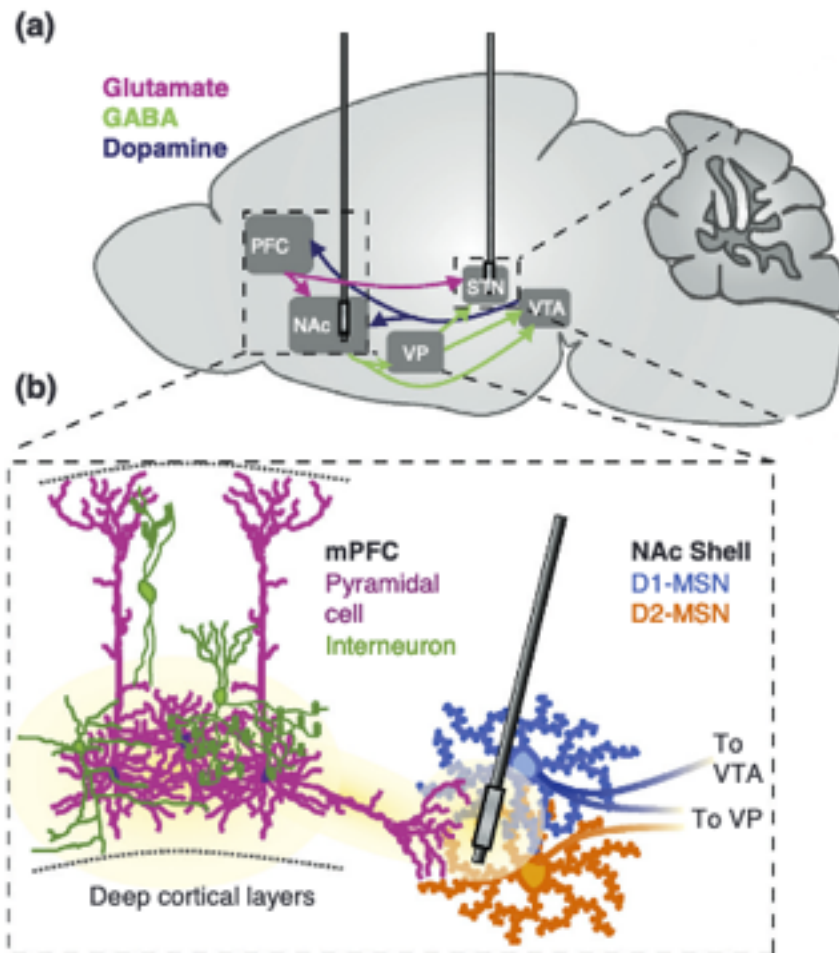


Fig.18. D'après M.Creed [174]. (a) Principales structures impliquées dans le circuit de la récompense, ainsi que les 2 cibles utilisées en stimulation cérébrale profonde chez les patients atteints de TOCs : noyau accumbens et noyau sous-thalamique. (b) Mécanisme hypothétique de fonctionnement de la stimulation cérébrale profonde du noyau accumbens : la stimulation haute fréquence induit une inactivation des neurones MSN, et une activation antidromique du cortex orbito-frontal. Cependant, cette activation concerne également des inter-neurones inhibiteurs du cortex, et pourrait donc diminuer de façon paradoxale l'activité corticale globale de cette zone, celle-ci ayant tendance à être augmentée dans les troubles obsessionnels compulsifs.

**V. L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE
POUR LA COMPREHENSION DES RESEAUX
NEURONAUX**

Les progrès réalisés dans l'acquisition et le traitement des données d'imagerie par IRM ont permis l'amélioration de la compréhension du fonctionnement normal de certains phénomènes majeurs du fonctionnement cérébral (processus de récompense, prise alimentaire, homéostasie, etc.) et des dysfonctionnements dans le cadre de processus pathologiques (addiction par modification du circuit de la récompense, troubles de l'alimentation par atteinte hypothalamique ...).

Entre autres techniques, l'acquisition d'images IRM pondérées en diffusion (dMRI) a permis ces avancées majeures dans la connaissance du fonctionnement cérébral, via les possibilités qu'elle offre dans l'analyse structurelle et micro-structurelle des faisceaux de substance blanche, et via les reconstructions en tractographie, permettant la visualisation de ces faisceaux.

Nous nous attacherons dans ce chapitre à décrire de façon générale les principes de l'IRM de diffusion, ainsi que diverses méthodes de traitement des images pour la reconstruction des faisceaux de substance blanche

1. Principes de l'IRM de diffusion

a. Diffusion et coefficient de diffusion apparent

L'IRM de diffusion a pour principe d'étudier les différents mouvements des molécules d'eau au sein d'un tissu [175]. En effet, dans un milieu donné, la diffusion des molécules d'eau se fait dans les 3 directions de l'espace (tridimensionnel), de façon plus ou moins contrainte selon le milieu dans lequel elles se situent.

La diffusivité mesurée est représentée par le coefficient de diffusion apparent (ou ADC), qui représente, en un voxel donné de l'image, l'ensemble des phénomènes de diffusion qui s'y déroulent. Plus les molécules sont libres de diffuser dans un milieu donné, plus l'ADC est élevé ; en revanche, plus les molécules sont restreintes dans leur diffusion, et plus l'ADC est bas (Fig.19.).

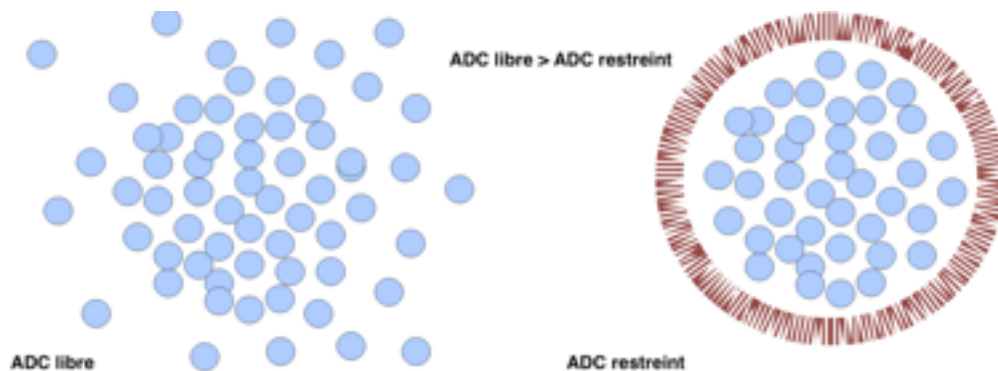


Fig.19. D'après C.Poupon [176]. Principes du coefficient de diffusion apparent (ADC).

Le calcul de l'ADC dépend des différents gradients appliqués lors de l'acquisition (réalisée via une séquence dite écho de spin), présentant chacun des caractéristiques différentes (et exprimés par le facteur b) : amplitude du gradient, durée d'application et délai entre 2 gradients. Chaque séquence acquise le sera ainsi selon la direction d'un gradient ; il est donc nécessaire de répéter les acquisitions en modifiant à la fois le sens de l'orientation du gradient (dans au moins 3 directions de l'espace) mais aussi les caractéristiques du gradient lui-même (facteur b). A l'issue de ces acquisitions, l'ADC peut être calculé.

b. Isotropie et anisotropie

En fonction du milieu dans lequel elles sont situées, les molécules d'eau auront tendance, soit à diffuser dans une direction préférentielle (on parlera de diffusion anisotrope), soit sans aucune direction particulière (on parle alors de diffusion isotrope).

Pour se référer par exemple au milieu cérébral, on considère que dans la substance grise, la diffusion est dite isotropique (pas d'orientation de la structure des tissus, donc diffusion libre des molécules d'eau dans les 3 dimensions de l'espace selon un mouvement brownien : les molécules ont donc toutes la même probabilité de se diriger en n'importe quel endroit de l'espace). Par contre, dans la substance blanche, qui contient les axones des neurones, la diffusion des molécules d'eau est contrainte le long des fibres, et restreinte de façon perpendiculaire à celles-ci (car les membranes axonales et la gaine de myéline représentent des obstacles à la diffusion des molécules d'eau) : par conséquent, dans la substance blanche, la diffusion des molécules d'eau est dite anisotropique, c'est-à-dire que cette diffusion est dépendante d'une direction, et que la direction de diffusivité maximale est en rapport avec l'orientation de la fibre étudiée : toutes les molécules n'ont donc pas la même probabilité de se diriger à un endroit donné de l'espace.

L'isotropie et l'anisotropie d'un milieu cérébral donné sont exprimés par la fraction d'anisotropie (FA, fractional anisotropy), strictement comprise entre 0 et 1 : plus un milieu est isotrope, plus la FA sera proche de 0 ; à l'inverse, plus un milieu est anisotrope, plus la FA sera proche de 1.

On comprend donc l'intérêt de la mesure de la fraction d'anisotropie d'un faisceau de substance blanche donné pour en déterminer ses caractéristiques : on obtient ainsi des renseignements sur la structure du faisceau, en situation saine ou pathologique.

2. Principes de modélisation de la diffusion

a. Le modèle historique du tenseur de diffusion

Le tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging, DTI) [177, 178, 179] est une modalité spécifique de modélisation et de traitement des imageries de diffusion. Il permet de mesurer, pour chaque voxel de l'image acquise, la diffusion locale des molécules d'eau, et de calculer ainsi l'orientation préférentielle des molécules en fonction du type, de l'architecture et de l'intégrité de tissu dans lequel elles se trouvent, à partir de la mesure du coefficient de diffusion dans au moins 6 directions. Ainsi, pour chaque voxel donné, le tenseur de diffusion D correspond à une matrice de 3 x 3 mesurée dans les 3 axes de l'espace (x, y, z) tel que (Eq.1.) :

$$(Eq.1.) \quad \bar{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

La modélisation de la distribution des valeurs du coefficient de diffusion de l'eau se fait alors via une ellipsoïde, dont le grand axe représente la direction des fibres (Fig.20.). On peut donc relier les tenseurs de chaque voxel pour reconstruire la trajectoire tridimensionnelle des faisceaux de fibres.

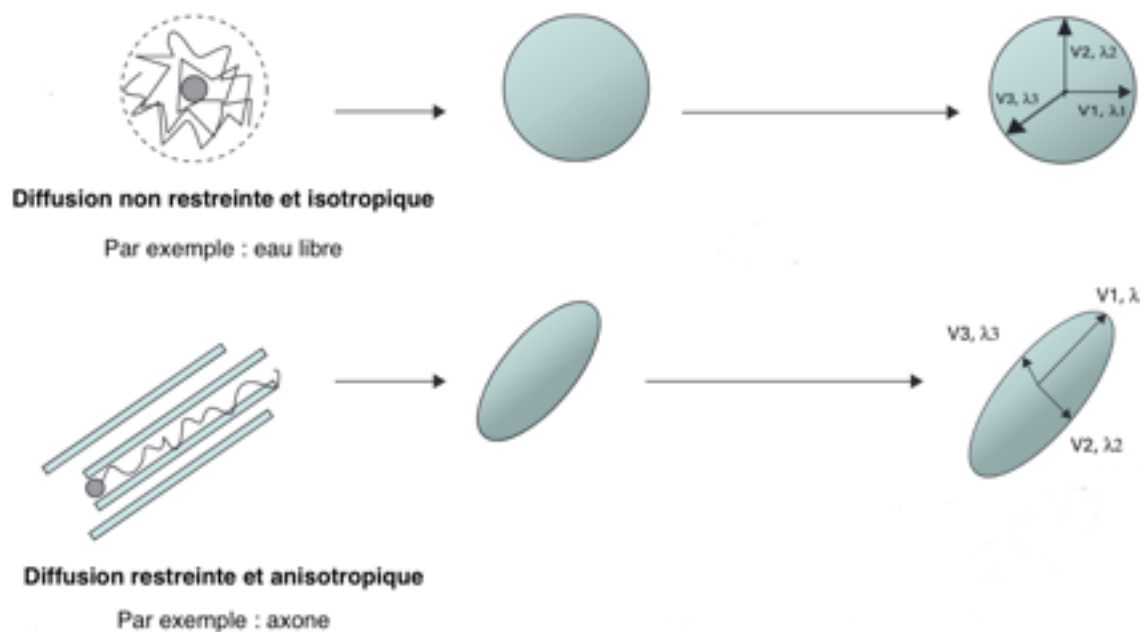


Fig.20. Modifié d'après R. Guillevin & al [182]. (A). Dans l'eau libre, la diffusion est identique dans toutes les directions de l'espace : elle est dite isotropique. Les 3 vecteurs propres ($V1, V2, V3$) représentant les axes de diffusion sont égaux, ainsi que les 3 valeurs propres ($\lambda1, \lambda2, \lambda3$) correspondant au coefficient de diffusion le long de chacun des 3 axes (B). Dans la substance blanche, la diffusion est restreinte perpendiculairement aux fibres et facilitée le long des fibres : elle est dite anisotrope. Elle a la forme d'une ellipsoïde définie par 3 vecteurs propres ($V1, V2, V3$) représentant les 3 axes de l'ellipsoïde, et par 3 valeurs propres ($\lambda1, \lambda2, \lambda3$) correspondant au coefficient de diffusion le long de chacun des 3 axes.

A l'issue du traitement d'une imagerie par tenseur de diffusion, on obtient, pour chaque voxel, différentes propriétés telles que la diffusivité moyenne des molécules d'eau (MD, mean diffusivity, correspondant à l'ADC), la diffusivité axiale (AD, axial diffusivity, le long de l'axe principal de diffusion), radiale (RD, radial diffusivity, transverse à l'axe de diffusion), et surtout la direction de diffusion préférentielle correspondant à la fraction d'anisotropie (FA) (Fig.21.)

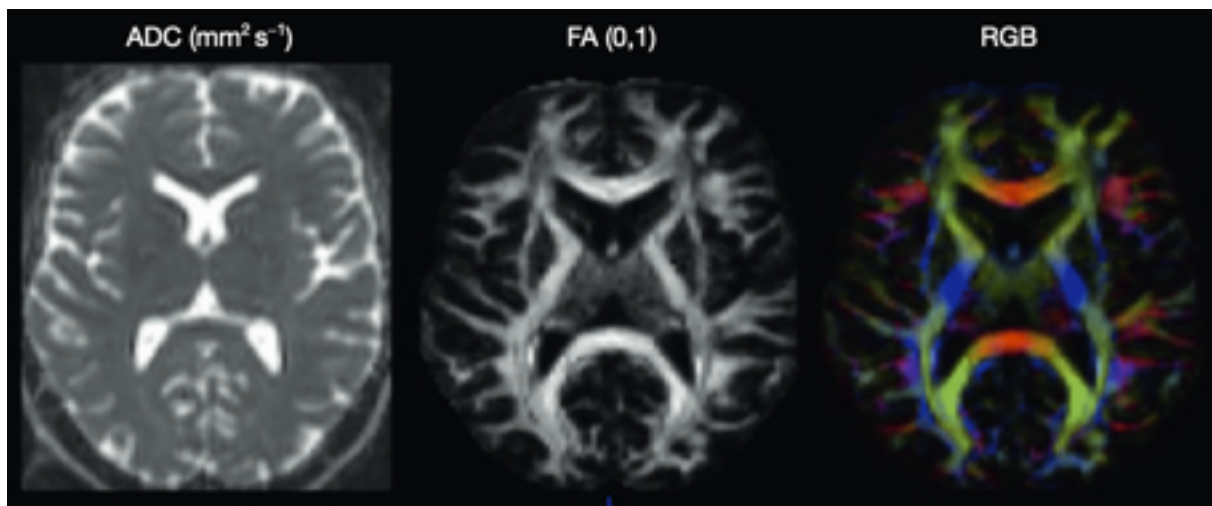


Fig.21. D'après Descoteaux & al [177]. A gauche : imagerie cérébrale en ADC (coefficient de diffusion apparent) ; au milieu : carte d'anisotropie fractionnelle (FA) ; à droite : carte RGB traduisant selon un code couleur (cf. texte) l'orientation des faisceaux de fibres selon leur direction préférentielle.

On peut donc obtenir une carte d'anisotropie fractionnelle du tissu étudié ; cette carte permet donc la caractérisation des faisceaux de substance blanche selon leur orientation. Elle peut-être facilement interprétée via un modèle de couleurs ; par convention :

- Le bleu représente la direction cranio-caudale ;
- Le rouge la direction médio-latérale ;
- Le vert la direction antéro-postérieure.

Le tenseur de diffusion est le modèle historique d'étude de l'orientation des fibres de substance blanche sur des IRM de diffusion. Son utilité a été démontrée dans de nombreux domaines, particulièrement dans des pathologies où une atteinte de la substance blanche est soupçonnée (180, 181) : tumeurs cérébrales, accident vasculaire cérébral, épilepsie, maladies neurodégénératives, mouvements anormaux, pathologies psychiatriques, etc. En effet, les paramètres issus de l'analyse par tenseur de diffusion tels que la FA sont sensibles aux altérations de structure des faisceaux de substance blanche, comme le degré de

myélinisation des fibres ou une destruction axonale [183, 184]. Par exemple, une augmentation de la diffusivité moyenne (MD) et une diminution de la FA sur un faisceau donné indiquent en général une atteinte, voire une destruction de l'intégrité du faisceau (la diffusivité des molécules d'eau est alors augmentée, et la direction préférentielle de mouvement initiale est moins spécifique).

Si le modèle de tenseur de diffusion a l'avantage d'être rapide et relativement simple à mettre en oeuvre, il reste cependant limité dans la représentation qu'il donne du connectome cérébral : en effet, il ne permet d'associer à chaque voxel qu'une seule direction prédominante, alors même que de nombreux voxels constituant la matière blanche présentent des architectures plus complexes, notamment en raison des croisements de fibres [185, 186]. Ceci peut conduire à des erreurs d'interprétation théoriques ou pratiques, avec des conséquences potentiellement graves (par exemple, sous-estimation d'un faisceau de substance blanche sain à proximité d'une tumeur entraînant son ablation).

b. Le modèle CSD : Constrained Spherical Deconvolution

En raison de la limitation principale du modèle de tenseur de diffusion pour les croisements de fibres, de nombreux modèles alternatifs ont été proposés afin de décrire de façon plus réaliste le trajet des différents faisceaux de substance blanche. Parmi ces modèles, le modèle dit CSD (Constrained Spherical Deconvolution), décrit pour la première fois en 2004 par Tournier & al [187], présente plusieurs avantages sur lesquels nous reviendrons par la suite ; c'est la raison pour laquelle il a été choisi pour mener les analyses conduites dans ce travail (cf. Partie Matériels et Méthodes). Nous présentons ici les principes théoriques sous-tendant son fonctionnement.

1. Fonction de densité d'orientation des fibres

Lors d'une acquisition en séquence pondérée en diffusion, on estime que le déplacement moyen d'une molécule d'eau est d'environ 10 microns. Ce déplacement minime exclut de fait la possibilité qu'une molécule d'eau se retrouve à une distance supérieure à 10 microns de son point de départ initial : il est donc extrêmement peu probable que des échanges de molécules se produisent entre des faisceaux de fibres rectilignes et parallèles. Ceci est également valable pour les fibres courbées, en faisant bien entendu l'hypothèse que celles-ci sont orientées de manière cohérente sur une échelle de longueur de quelques dizaines de microns (leur rayon de courbure est supérieur à cette échelle de longueur), et qu'il ne peut donc pas exister d'échanges entre 2 sections orientées différemment d'un même faisceau de fibres. Le signal pondéré en diffusion mesuré dans un voxel donné est donc une approximation de la somme des signaux de chacune des régions orientées différemment présentes dans le voxel.

L'atténuation de signal de diffusion S mesuré à partir d'une population de fibres orientée de manière cohérente peut être représenté par une fonction de réponse à symétrie axiale $R(\theta)$, où θ est l'angle d'élévation dans un repère de coordonnées sphériques (ou colatitude), en considérant que les fibres sont alignées selon l'axe Oz du repère (O, x, y, z) . Le signal mesuré dans un échantillon contenant plusieurs populations de fibres distinctes est alors donné par la somme des fonctions de réponse de chaque population, pondérée par leur importance dans l'ensemble de l'échantillon (fraction du volume de l'échantillon, f_i , où i correspond à une population de fibres de l'échantillon), et tournées de façon à ce qu'elles soient alignées le long de leurs orientations respectives (on parle alors d'angle azimutal ϕ ,

défini comme l'angle dans un plan horizontal entre la direction mesurée et la direction de référence). Le signal total $S(\theta, \phi)$ de la population de fibres est alors donné par la formule (Eq.2.) :

$$(Eq.2.) \quad S(\theta, \phi) = \sum_i f_i \hat{A}_i R(\theta)$$

Où $\hat{A}_i$ correspond à la rotation dans la direction (θ_i, ϕ_i)

Ceci peut être exprimé comme le produit de convolution (en termes simples, la moyenne de 2 fonctions) de la fonction de réponse $R(\theta)$ avec une fonction de densité d'orientation de fibres (ODF, Orientation Density Fiber) $F(\theta, \phi)$ dans le repère de coordonnées sphériques tel que (Eq.3.) :

$$(Eq.3.) \quad S(\theta, \phi) = F(\theta, \phi) \otimes R(\theta)$$

La fonction de densité d'orientation de fibres donne donc la fraction de fibres de la population initiale étudiée orientées selon la direction (θ, ϕ) . Dans le cas où l'échantillon contient N fibres d'orientation distinctes, l'ODF est donc la somme des N fonctions orientées dans la direction de chaque fibre, pondérées par leur volume respectif dans l'ensemble de l'échantillon (Fig.22.). Lors d'une acquisition en diffusion à haute résolution angulaire, l'atténuation de signal pondérée en diffusion S est mesurée dans un grand nombre de directions ; par conséquent, si la fonction de réponse $R(\theta)$ est connue à l'avance, alors la fonction de densité d'orientation de fibres ODF est déduite de la déconvolution sphérique de $R(\theta)$ à partir de $S(\theta, \phi)$.



Fig.22. D'après Tournier & al [188]. Cas d'un voxel contenant $N = 2$ populations de fibres contribuant au signal total, d'orientations distinctes (θ_1, ϕ_1) et (θ_2, ϕ_2) et de fractions de volume respectives f_1 et f_2 . Les lignes en pointillés représentent l'orientation des fibres, et la ligne continue l'atténuation de signal enregistrée. L'atténuation de signal $S(\theta, \phi)$ mesurée est donc la somme des caractéristiques d'atténuation de diffusion de chaque fibre de chaque fibre pondérée par leur fractions de volume respectives, soit $S(\theta, \phi) = f_1S_1(\theta, \phi) + f_2S_2(\theta, \phi)$. Ceci peut être exprimé comme le produit de convolution dans le repère de coordonnées sphériques d'une fonction de réponse à symétrie axiale $R(\theta)$ (décrivant l'atténuation de signal pour une population de fibres) avec la fonction de densité d'orientation de fibres $F(\theta, \phi)$ (décrivant l'orientation des fibres présentes dans le voxel)

2. Déconvolution sphérique

Une opération de convolution sphérique peut être définie simplement comme l'action d'un ensemble de rotations sur une fonction définie dans un repère de coordonnées sphériques. Ainsi, on peut réduire l'opération de convolution sphérique à un ensemble de multiplications entre des matrices (correspondant à une matrice de convolution, autrement appelée kernel de convolution) (exemple Eq.4.) comprenant les données de rotation.

$$(Eq.4.) \quad \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1n} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{m1} & x_{m2} & \cdots & x_{mn} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} y_{11} & y_{12} & \cdots & y_{1n} \\ y_{21} & y_{22} & \cdots & y_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{m1} & y_{m2} & \cdots & y_{mn} \end{bmatrix} = \sum_{i=0}^{m-1} \sum_{j=0}^{n-1} x_{(m-i)(n-j)} y_{(1+i)(1+j)}$$

On comprend donc qu'une fois l'opération réalisée, on obtient facilement la fonction F_n d'orientation des fibres en inversant chaque matrice R_n correspondant à la décomposition de $R(\theta)$ pour chaque population de fibres.

3. Ajout d'une contrainte de déconvolution

Bien que l'opération de déconvolution sphérique permette de déduire de façon simple l'orientation de plusieurs groupes de fibres au sein d'un voxel, elle pose le problème d'une susceptibilité importante au « bruit » enregistré lors de l'acquisition, qui peut conduire à des aberrations dans les résultats représentés. Ainsi, sans filtrage, le bruit introduira des valeurs négatives parasites dans la distribution de l'orientation des fibres, ce qui est, physiquement, impossible. Cet effet peut-être minimisé en utilisant un filtrage spécifique, cependant, celui-ci se fera au détriment de l'élimination de certaines fibres présentant des valeurs extrêmes d'angulation, résultant ainsi en une perte de résolution.

Plutôt que d'introduire un filtrage, Il est donc nécessaire d'introduire une contrainte pour éliminer les valeurs absurdes [188]. Dans la plupart des voxels de substance blanche, le nombre de faisceaux de fibres est relativement limité ; par conséquent, en dehors des valeurs maximales de la distribution de l'orientation des fibres correspondant aux orientations réelles des fibres traversant un voxel donné, le reste des valeurs doit normalement être nul. L'élimination des valeurs négatives ou non extrêmes permet donc la restitution d'une distribution d'orientation réelle.

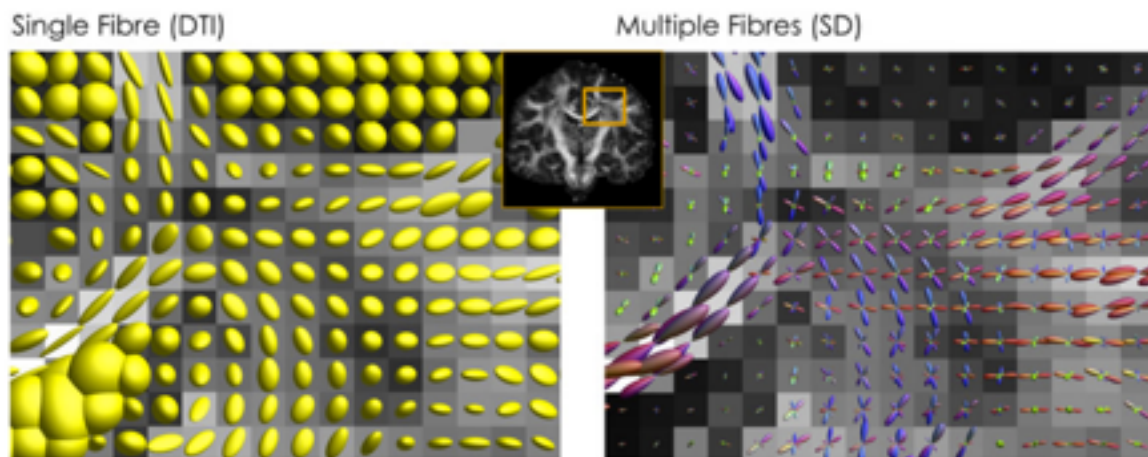


Fig.23. D'après Dell'Acqua & al [189]. Modélisation du signal de diffusion ; à gauche, les élipsoïdes de diffusion issus du tenseur de diffusion décrivent un profil « moyen » de diffusion par voxel, mais ne prennent en compte que l'orientation de la fibre principale traversant le voxel ; à droite, avec un modèle de déconvolution sphérique (SD) prenant en compte les croisements et autorisant plusieurs orientations par voxel, plusieurs fibres peuvent être prises en compte et visualisées en utilisant la fonction de densité d'orientation de fibres (ODF).

4. Avantages du modèle CSD

L'avantage principal inhérent à l'algorithme de traitement CSD est la prise en compte, au sein d'un même voxel, de la possibilité de croisement des fibres ; étant donné que cette situation intervient de façon fréquente au sein de la substance blanche, on peut émettre l'hypothèse que le modèle CSD permet d'obtenir des reconstructions plus fidèles à la réalité que le modèle de tenseur de diffusion. Ceci a été confirmé par plusieurs études, pour des applications théoriques de modélisation du connectome [190, 191], ou pratiques comme par exemple l'étude de la substance blanche après résection tumorale [192, 193].

3. Application de la modélisation de la diffusion pour la visualisation des faisceaux de fibres : la tractographie.

a. Principes

Quelque soit la technique de modélisation de la diffusion choisie (DTI, CSD, etc.), il est possible, via le traitement par des logiciels appropriés, de reconstruire les différents faisceaux de substance blanche du cerveau : on parle alors de tractographie.

La tractographie est un processus se déroulant en 3 étapes :

- Estimation de l'orientation locale des tenseurs à partir d'un point de départ (« seed ») et production d'une carte d'ODF, comme décrit dans la première partie de ce chapitre ;
- Liaison des organisations locales de fibres pour générer des faisceaux, représentant les trajectoires des faisceaux de substance blanche sur de longues distances ;
- Construction d'une matrice de connectivité en assignant à chaque faisceau des « noeuds » sur l'ensemble du connectome

De nombreuses méthodes de reconstruction en tractographie ont été décrites, mais parmi celles-ci, deux techniques principales sont utilisées (Fig.24.) :

- La tractographie déterministe, qui consiste à déterminer et suivre la valeur maximale des estimations locales des vecteurs d'orientation des fibres à partir d'un seed, de façon itérative sur chaque voxel, et jusqu'à obtention d'un critère d'arrêt. Pour chaque pas de propagation, l'algorithme détermine le vecteur propre ayant la valeur la plus grande, et le

faisceau se propage dans cette direction jusqu'à la position suivante. Lorsqu'il existe plus d'une direction possible, la direction la plus alignée avec la direction d'arrivée est choisie. La tractographie déterministe débouche ainsi toujours sur une direction fixe et unique de la propagation d'une fibre donnée.

- La tractographie probabiliste, dont le principe est analogue à la méthode déterministe mais qui introduit une incertitude dans les valeurs maximales des estimations locales des vecteurs propres d'orientation des fibres (c'est-à-dire qu'on considère que les fibres de substance blanche sont distribuées de manière probabiliste). A partir de l'estimation locale, pour chaque voxel, du vecteur propre ayant la valeur maximale, les algorithmes estiment une variation dans la position et les valeurs de ce vecteur, et produisent une fonction de densité de probabilité de présence de fibres pour chacune des valeurs maximales. La tractographie probabiliste tente donc d'établir la probabilité de l'existence d'un faisceau reliant deux régions données.

Chacune des deux techniques présente ses avantages et inconvénients, résumés dans le Tab.2. [194, 195, 196, 197].

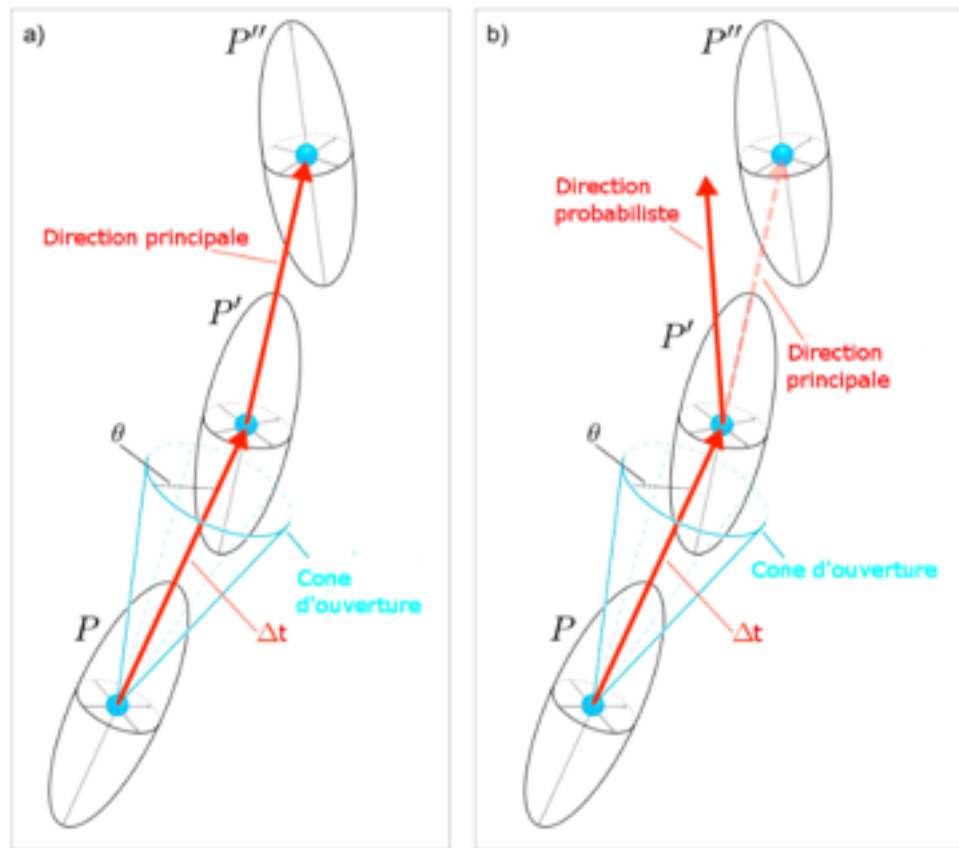


Fig.24. D'après Descoteaux & al [177]. Exemple de tractographie locale sur tenseur de diffusion. La direction principale est le vecteur propre V_x associé à la valeur propre la plus grande. P , P' et P'' sont 3 positions durant le processus de tractographie et leur tenseur de diffusion associé. θ correspond est le cône d'ouverture montrant l'angle de diffusion permis. a), à gauche : tractographie déterministe ; b), à droite : tractographie probabiliste.

b. Limites

Malgré son intérêt évident en termes d'analyse de la connectivité cérébrale, l'analyse du connectome cérébral par tractographie présente plusieurs limites :

- L'impossibilité de distinguer les directions positives ou négatives sur un même axe (pas de distinction fibres afférentes et efférentes) ;

- La perte inhérente de résolution par rapport à la configuration anatomique réelle des fibres, car il s'agit d'une représentation indirecte de ces fibres
- L'étude des fibres porte seulement sur leur structure et les connexions qu'elles établissent entre 2 régions cérébrales, mais pas sur la fonctionnalité de ces fibres.

Type de tractographie	Avantages	Inconvénients
Déterministe	Reconstructions plus précises	Pas de prise en compte de l'incertitude inhérente aux estimations d'orientation Sensible au « bruit » Prise en compte seulement de l'estimation de l'orientation principale
Probabiliste	Prise en compte de la distribution des différentes orientations de fibres par voxel Prise en compte de l'incertitude inhérente aux estimations d'orientation (probabilité)	Plus coûteuses en temps de calcul Reconstructions moins précises (faux positifs)

Tab.2. Résumé des avantages et inconvénients de chaque type de tractographie, déterministe ou probabiliste.

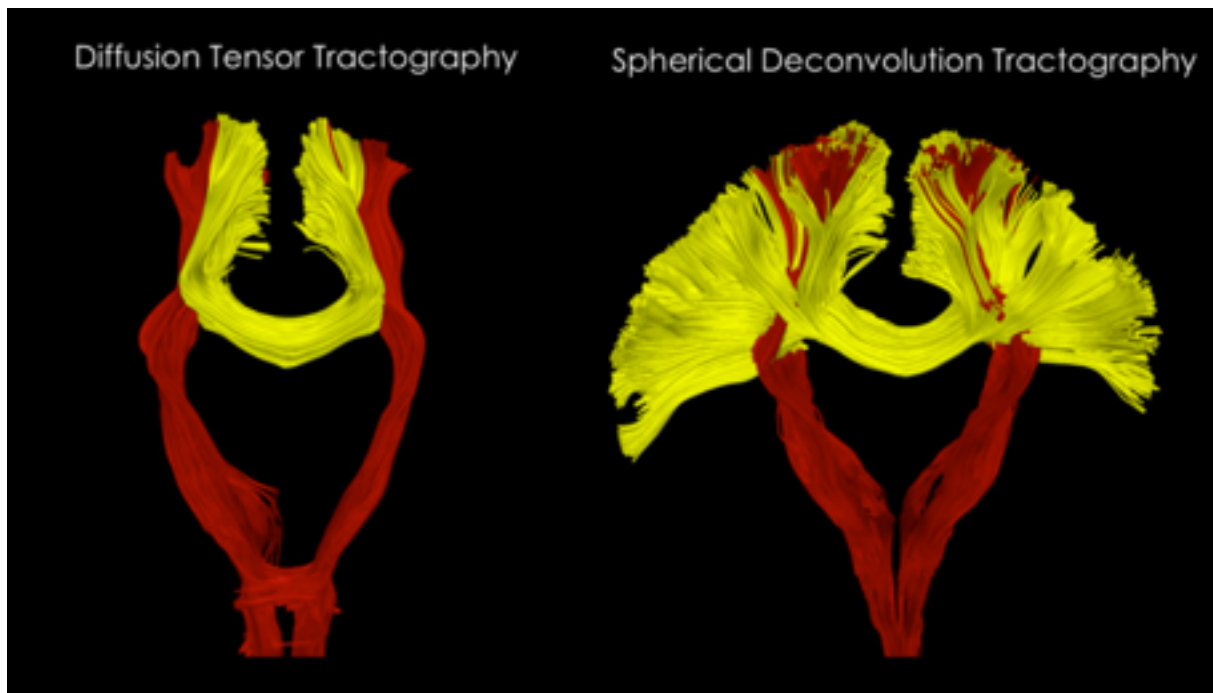


Fig.25. D'après Dell'Acqua & al [189]. A gauche, la tractographie sur tenseur de diffusion décrit les orientations majeures des fibres mais ne peut pas prendre en compte les croisements de fibres ; ici, par exemple, les projections latérales du corps calleux ne sont pas reconstruites car interrompues par des fibres plus « dominantes » qui les croisent, en provenance du faisceau pyramidal ; à droite, la tractographie sur CSD permet la prise en compte de ces croisements et on obtient alors une meilleure visualisation des projections latérales du corps calleux.

**VI. EXEMPLE D'APPLICATION PAR ETUDE DU
FAISCEAU ACCUMBO-FRONTAL DANS L'ANOREXIE
MENTALE ET LES TROUBLES OBSESSIONNELS
COMPULSIFS : RESULTATS PRELIMINAIRES D'UNE
ETUDE PROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE**

1. Hypothèses, objectifs, critères de jugement

a. Hypothèses

A partir des 3 constats énoncés précédemment, à savoir que :

- Cliniquement, il existe une co-morbidité marquée entre l'anorexie mentale et les troubles obsessionnels compulsifs, possiblement expliquée par un continuum physiopathologique commun entre ces 2 troubles psychiatriques, notamment des dysfonctionnements dans le circuit de la récompense, impliquant entre autres le cortex orbito-frontal, ventro-médial pré-frontal et le noyau accumbens ;
- Anatomiquement, il existe une connexion spécifique entre le noyau accumbens et le cortex orbito-frontal et ventro-médial pré-frontal, via le faisceau accumbo-frontal ;
- Radiologiquement, il est désormais possible de caractériser un faisceau de substance blanche en IRM de diffusion et en tractographie.

Nous faisons l'hypothèse qu'il existe, chez des patientes atteintes d'anorexie mentale restrictive et de troubles obsessionnels compulsifs, des modifications structurelles du faisceau accumbo-frontal, par rapport à une population de volontaires saines.

b. Objectifs

En raison des contraintes de temps et de recrutement, l'effectif de patientes prévu dans cette étude n'est pour le moment pas complet ; cependant, les patientes déjà recrutées permettent d'effectuer une première analyse afin de tenter de valider notre hypothèse de travail. Ainsi, les objectifs présentés dans ce travail sont :

- Mise au point d'un protocole de recrutement des patientes et d'obtention de leurs données cliniques
- Mise au point d'un protocole complet d'imagerie et de traitement des données issues de ces acquisitions, afin d'obtenir des informations structurelles et permettre la reconstruction du faisceau accumbo-frontal en tractographie
- Recherche de modifications structurelles du faisceau accumbo-frontal dans les 3 populations de patientes étudiées :
 - L'objectif principal était la comparaison de l'anisotropie fractionnelle du faisceau accumbo-frontal dans les 3 populations de patientes étudiées ;
 - Les objectifs secondaires étaient la reconstruction en tractographie déterministe et probabiliste de ce même faisceau dans les 3 populations de patientes étudiées, et la comparaison entre les mesures effectuées après reconstruction déterministe ou probabiliste du faisceau ; ainsi que la mesure de la diffusivité moyenne (mean diffusivity, MD), de la diffusivité axiale (axial diffusivity, AD), et de la diffusivité radiale (radial diffusivity, RD) du faisceau dans les 3 populations de patientes,

c. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la mesure de la valeur de l'anisotropie fractionnelle moyenne le long du faisceau accumbo-frontal, sur les faisceaux accumbo-frontaux droit et gauche, dans chaque population de patientes.

Les critères de jugement secondaires sont :

- Le nombre de fibres moyen dans chaque faisceau accumbo-frontal droit et gauche, estimé par tractographie déterministe et probabiliste, dans chaque population de patientes ;
- La valeur moyenne de la diffusivité moyenne (MD), sur chaque FAF droit et gauche, dans chaque population de patientes ;
- La valeur de la diffusivité axiale (AD) moyenne, sur chaque FAF droit et gauche, dans chaque population de patientes ;
- La valeur de la diffusivité radiale (RD) moyenne, sur chaque FAF droit et gauche, dans chaque population de patientes.
- Le nombre de fibres dans chaque FAF droit et gauche, la valeur de l'anisotropie fractionnelle, de la diffusivité moyenne, de la diffusivité axiale et de la diffusivité radiale, dans l'ensemble de la population étudiée en tractographie déterministe et probabiliste.

2. Matériels

a. Participantes

Dans cette étude multicentrique (CHU de Poitiers ; CH Henri Laborit, Poitiers ; CH Esquirol, Limoges), prospective, descriptive, de catégorie 2 (risques et contraintes minimales), 25 femmes, réparties en 3 sous-groupes (sous-groupe volontaires saines (n = 6), sous-groupe anorexiques (n = 5), sous-groupe trouble obsessionnel compulsif (n = 14)) ont été incluses entre avril 2018 et septembre 2020. Les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion communs aux 3 groupes et spécifiques à chaque sous-groupe sont résumés dans le tableau produit en annexe. On notera que les critères diagnostiques de l'anorexie mentale et des

TOCs se réfèrent aux critères mentionnés dans la partie I de ce travail et publiés dans le DSM-5 de l'American Psychiatric Association.

b. Comité d'éthique

Cette étude a obtenu l'accord de faisabilité après soumission auprès de la direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) du CHU de Poitiers en décembre 2017, puis auprès du CPP Sud-Est 3 en date du 13 mars 201 (sous le numéro d'enregistrement 2018 - 011 B ; CNRIPH : 18.08.22.51737 ; EudraCT : 2018 – A00006 - 49).

Un premier refus du CPP a été enregistré en février 2018 : le refus portait sur la catégorisation de l'étude. Nous avons proposé le classement de l'étude en catégorie 2 (risques et contraintes minimales), en raison de l'absence de risque objectif pour les patientes et volontaires saines, en dehors de la contre-indication à l'IRM. A ceci s'ajoutaient un examen clinique, 3 ou 4 questionnaires selon la situation clinique et un bilan biologique de routine. Cependant, le CPP a jugé que l'accumulation des examens justifiait le passage de l'étude en catégorie 1 (interventionnelle « vraie »). Le passage en catégorie 1 nécessitait, en plus d'une re-soumission du projet, d'ajouter des contraintes qui auraient entraîné un retard considérable du début de l'étude, voire sa non-réalisation (nécessité de recrutement d'un attaché de recherche clinique dédié, budget minimum, autorisations nécessaires du service de radiologie pour réalisation d'une étude interventionnelle catégorie 1, etc.).

Nous avons donc remanié le protocole de notre étude pour s'affranchir du bilan biologique, et argumenté auprès du CPP du faible risque de l'étude pour les patientes et volontaires saines incluses, et de la contrainte minimale que représentait pour elles une participation à l'étude.

Nous avons également ajouté la proposition d'indemnisation des frais de transports des patientes et volontaires saines. Finalement, le CPP a accepté le classement de l'étude en catégorie 2 et accordé son autorisation pour le début des inclusions.

Le protocole de recherche avait initialement été mis en place pour une durée de 1 an, d'avril 2018 à avril 2019 ; une première demande de prolongation de période d'inclusion a été effectuée en février 2019 et a débouché sur une prolongation de la période d'étude d'un an, jusqu'en avril 2020. Une deuxième demande de prolongation accompagnée d'une demande d'ajout d'un centre investigateur (en l'occurrence le Centre Hospitalier Psychiatrique Esquirol de Limoges) a été formulée en février 2020 ; les 2 demandes ont été acceptées avec prolongation de la période d'inclusion jusqu'en avril 2021.

L'accord initial du CPP et les différentes autorisations de prolongation et de modification du protocole sont produits en annexe.

c. Procédure d'inclusion

Le recrutement des patientes des sous-groupes anorexiques et TOCs a été effectué via les services de psychiatrie du CH Henri Laborit, Poitiers, et du CH Esquirol, Limoges. La participation à la recherche était proposée à ces deux catégories de patientes par les médecins de chacun des 2 services de psychiatrie, lors des consultations relatives à leur pathologies (diagnostic, suivi, hospitalisations programmées).

Les volontaires saines étaient recrutées via le bouche-à-oreille, via le fichier des volontaires saines du centre d'investigation clinique du CHU de Poitiers, ou via la communication

effectuée par le CHU de Poitiers sur des différents supports de communication (CHU Magazine, communiqué de presse, Twitter). Ces patientes étaient inscrites après inclusion au fichier national des volontaires se prêtant à la recherche biomédicale (VRB). A titre d'indemnisation, le remboursement des frais de transport était proposé aux volontaires saines et aux patientes se prêtant à l'étude.

La participation à l'étude comprenait, pour toutes les patientes incluses, trois visites : visite de pré-inclusion, visite d'inclusion et réalisation de l'examen d'IRM.

La visite de pré-inclusion était effectuée par un médecin psychiatre thésé, au CH Henri Laborit, Poitiers, ou au CH Esquirol, Limoges. Lors de cette visite, le médecin investigateur informait la participante de la possibilité de prendre part à cet essai clinique, et répondait à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il informait également les participantes sur leurs droits dans le cadre d'un protocole de recherche médicale, et vérifiait les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement étaient alors remis à la participante par le médecin investigateur. La note d'information et le formulaire de consentement figurent en annexe. Après cette visite, les participantes disposaient d'un délai de réflexion d'au moins 7 jours avant de donner leur consentement éventuel.

Lors de la visite d'inclusion (au moins 7 jours après la visite de pré-inclusion), le médecin investigateur recueillait le consentement libre, éclairé et écrit de la participante. Une fois le consentement signé, la participation à l'étude et les modalités de délivrance de l'information étaient consignées dans le dossier médical (pour les patientes des sous-groupes « anorexiques » ou « TOCs ») ou dans un document papier conservé dans le classeur du

centre investigateur pour les patientes du sous-groupe « volontaires saines ». Les participantes incluses bénéficiaient ensuite d'un examen clinique de routine avec mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, de leur taille et de leur poids (sur une balance électronique, en sous-vêtements), et du calcul de leur Index de Masse Corporelle (IMC).

Cinq questionnaires relatifs aux pathologies psychiatriques leur étaient ensuite soumis, quelque soit leur sous-groupe d'inclusion : le test MINI [198] (recherche de pathologies psychiatriques diverses) ; le test Beck Dépression Inventory [199], évaluant la sévérité des symptômes dépressifs co-morbides ; le test Y-BOCS [200, 201] (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale) permettant l'inventaire des obsessions et rituels dans les TOCs, et la mesure de leur intensité ; le test Y-BCED (Yale Brown Cornell Eating Disorders) [202] permettant d'évaluer la gravité et le type de symptômes observés dans les troubles du comportement alimentaire ; enfin, le questionnaire SCOFF de détection des troubles du comportement alimentaire [203].

Enfin, les participantes étaient convoquées via le service de radiologie du CHU de Poitiers pour réalisation de l'examen d'IRM. Cet examen se déroulait au maximum un mois après la visite d'inclusion. En cas de problème lors de l'acquisition (crise d'angoisse, perte de connaissance ...), celle-ci pouvait être interrompue à tout moment par le médecin et les 2 manipulateurs présents lors de l'examen. En cas d'interruption, les causes et conséquences éventuelles de l'interruption étaient consignées dans le classeur de recueil de données de l'étude, et la participante était exclue de l'étude en cas d'impossibilité immédiate de poursuivre l'acquisition.

L'ensemble de la procédure d'inclusion est résumée dans la Fig.26.

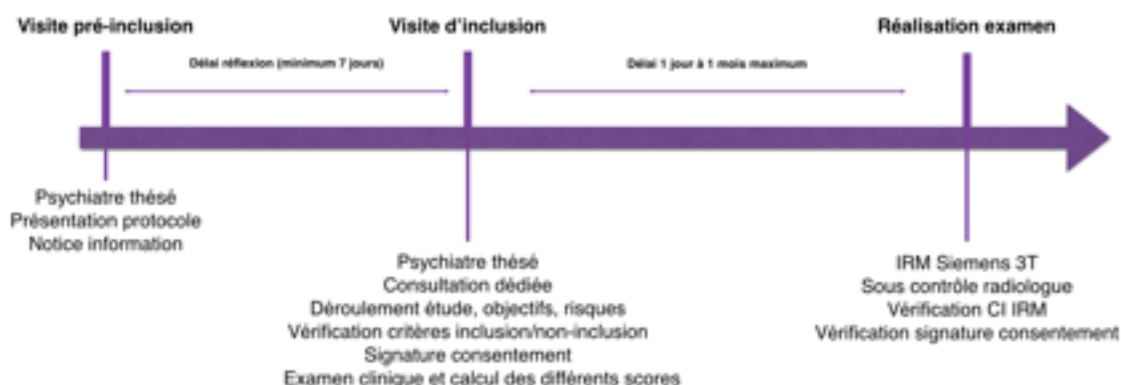


Fig.26. Résumé de la procédure d'inclusion des patientes

d. Acquisition des données IRM

L'acquisition des données par IRM était réalisée sur un appareil Siemens SKYRA 3 Tesla (Siemens, Erlangen, Germany) installé en 2017, dans le service d'imagerie clinique du CHU de Poitiers, avec une antenne crâne 20 canaux.

La durée de la procédure était d'environ 50 minutes. Le sujet était installé en décubitus dorsal, la tête fixée dans un système de maintien limitant au maximum l'amplitude de mouvement de la tête dans toutes les directions de l'espace.

5 séquences sans injection étaient réalisées au cours de l'acquisition :

- Une séquence 3D T1 (TE = 2,31 ms ; TR = 2060 ms ; TI = 1040 ms, flip angle = 10°, FOV = 255 mm, 256x256 matrice) ;

- Une séquence 3D T2 (TE = 125 ms ; TR = 3000 ms ; flip angle = 120°) ;
- Une séquence T2 FLAIR (TE = 403 ms ; TR = 5000 ms ; flip angle = 120° ; TI = 1800 ms) ;
- Une séquence de diffusion 64 directions (b = 0 et b = 1000, TE = 106 ms, TR = 5600 ms, flip angle = 90°) ;
- Une IRM fonctionnelle de repos (TE = 30 ms, TR = 2560 ms, flip angle = 90°).

Les données brutes des différentes séquences étaient recueillies et sauvegardées sur le PACS (Picture Archiving and Communication System) du CHU de Poitiers.

Pour la séquence d'IRM fonctionnelle de repos (« resting state »), il était spécifiquement demandé aux patientes de ne pas penser à un événement ou une tâche en particulier, et de laisser leur esprit « divaguer » librement.

e. Consignation des résultats

L'ensemble des résultats des mesures cliniques, des scores des questionnaires d'évaluation, et des résultats des mesures radiologiques ont été consignés sur format papier (CRF), dans les classeurs du centre d'investigation, et au format numérique (eCRF) sur les serveurs du CHU de Poitiers. Le CRF utilisé dans cette étude a été approuvé dans sa version 0.5 par la DRCI du CHU de Poitiers en date du 04 mai 2018.

3. Méthodes

a. Récupération des données d'IRM

Les acquisitions IRM réalisées sont transférées par canal protégé sur les ordinateurs du laboratoire DACTIM-MIS du CHU de Poitiers pour analyse, et sont extraites directement du PACS vers un dossier, sans tri, ni anonymisation. L'export multi-patients est réalisable et permet la réception d'une masse de données importantes (environ 2.25 Go de données par patient).

b. Analyse préliminaire et mise au format des images

Les acquisitions réalisées en séquences pondérées T1 et FLAIR sont tout d'abord analysées par un radiologue, afin de s'assurer de l'absence chez les participantes d'anomalies structurales encéphaliques rendant la poursuite de l'étude impossible.

Les images au format natif DICOM (.dcm) sont ensuite converties vers le format NIFTI-1 (.nii) via le logiciel dcm2niigui (Chris Rorden's dcm2nii, 64bit BSD, License Cocoa) ; ce format permet l'utilisation des images dans les différents logiciels de traitement employés, mais également l'anonymisation des patientes afin de conduire l'analyse en aveugle du diagnostic.

c. Algorithme de traitement

Dans un premier temps, on va utiliser la suite logicielle FSL [204] et particulièrement sa commande FIRST (FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool) [205]. On utilise

la commande « run_first_all » pour permettre la segmentation de l'encéphale (interprétation de chaque voxel de l'image auquel on attribue une étiquette de valeur : cortex, noyau caudé, thalamus, substance blanche, etc.) (Fig.27.) sur l'IRM pondérée T1 (meilleure résolution anatomique), et ainsi extraire les masques des noyaux accumbens qui serviront pour leur reconstruction 3D, et par la suite à la visualisation du faisceau accumbo-frontal.

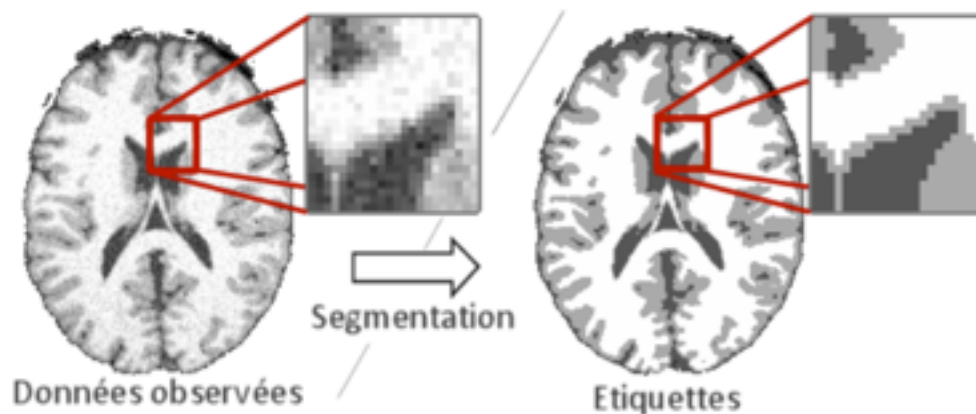


Fig.27. D'après Scherrer [206]. Schéma illustrant le processus de segmentation d'une IRM pondérée en diffusion

Dans un second temps, on va utiliser la librairie ouverte DIPY (Diffusion Imaging in Python) [207]. Cette librairie permet, via un algorithme de programmation en Python et une liste de commandes, le traitement selon de nombreuses modalités différentes (issues de publications référencées ou de logiciels reconnus) de données d'IRM. On va créer un « masque » (un masque permet en imagerie de cacher une partie d'une image source) de la séquence de diffusion via la commande « dipy_median_otsu » qui permet une segmentation via la méthode d'Otsu (seuillage automatique à partir d'un histogramme des valeurs de l'image) pour enlever le bruit de fond autour de l'encéphale

Ensuite, on utilise à nouveau la suite logicielle FSL avec la commande BET (Brain Extraction Tool) [208]. Cette commande permet d'effectuer un « skull stripping » de l'image IRM pondérée en diffusion et en T1. Autrement dit, on va retirer le signal de l'os et des tissus externes pour ne conserver que le signal encéphalique utile pour notre analyse, et éviter les artefacts liés aux structures extra-encéphaliques (Fig.28.)

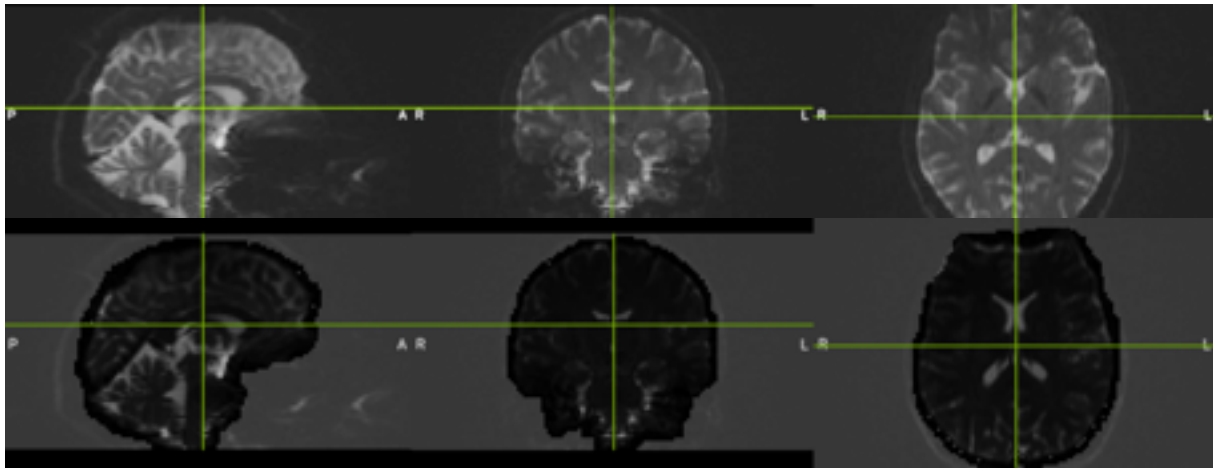


Fig.28. En haut : IRM de diffusion en coupes sagittale, coronale et axiale ; on constate la présence en périphérie du signal lié au cerveau d'un signal correspondant aux structures crâniennes et extra-crâniennes. Fig.13, en bas : même IRM après traitement par l'algorithme BET, superposé à l'ancienne image ; le signal lié au cerveau a été extrait et le signal parasite supprimé.

Dans la partie suivante, on va générer la reconstruction CSD (Constrained Spherical Deconvolution, cf. partie Imagerie de l'introduction) des fibres via DIPY (commande « `dipy_fit_csd` »). Les paramètres suivants étaient utilisés (valeurs par défaut) : `fa_thr = 0.7` ; `sh_order = 6` ; `odf_to_sh_order = 8`. On obtient à l'issue de cette procédure les cartes d'anisotropie fractionnelle, de diffusivité moyenne, de diffusivité radiale et de diffusivité axiale.

On va à présent créer via DIPY un masque d'anisotropie fractionnelle afin que les seeds utilisés pour la reconstruction en tractographie ne soient situés que dans la substance blanche (commande `dipy_mask`).

Enfin, on lance ensuite la reconstruction du fichier de tractographie avec les paramètres suivants : `stopping threshold = 0.10` ; `max angle = 35°` ; `seed density = 2` ; chaque patiente est traitée 2 fois, une première fois à l'aide d'un algorithme déterministe, la seconde fois à l'aide d'un algorithme probabiliste

Maintenant que l'on dispose de tous les fichiers nécessaires pour notre analyse, il est indispensable que ceux-ci soient tous situés exactement dans le même espace de référence. En effet, des modifications mêmes minimales de l'orientation et de la position de la tête, par exemple lors d'un mouvement pendant l'acquisition, peuvent entraîner des décalages entre les différentes modalités d'acquisition, et aboutir à de fausses interprétations des résultats.

On va donc recalculer l'image de diffusion, de laquelle sont issues les cartes de FA, MD, RD et AD ainsi que le fichier de tractographie, sur la séquence en pondération T1 de chaque patiente, utilisée comme référence. Pour ce faire, on va tout d'abord utiliser la commande `SPLIT` de la suite FSL, qui va permettre de séparer les volumes de diffusion (en effet, chaque séquence de diffusion contient une acquisition `b=0` et 64 acquisitions `b=1000`). A l'issue de cette procédure, on va utiliser le fichier `b0` obtenu pour le recalculer sur le fichier pondéré T1 via la commande `FLIRT` (FMRIB's Linear Image Registration Tool) de FSL [209]. On obtient alors un fichier matrice, qui contient toutes les informations nécessaires pour une transformation affine de l'espace d'une image vers l'espace de référence de la patiente.

Ce fichier matrice est ensuite utilisé :

- Pour recaler les fichiers de tractographie (et donc les fibres) dans l'espace référence via la commande « track_transform » du logiciel Trackvis (Ruopeng Wang, Van J. Wedeen, TrackVis.org, Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital).
- Pour recaler les images issues de la diffusion nécessaires à l'interprétation des résultats (FA, MD, RD, AD) dans l'espace référence via la commande FLIRT de FSL.

Un aperçu de l'algorithme de traitement utilisé est inclus aux annexes.

d. Délimitation du faisceau accumbo-frontal et obtention des résultats

Le logiciel Trackvis permet également la visualisation et l'analyse des fichiers de tractographie (fichiers .trk) (Fig.29.) ainsi que celle des différentes cartographies issues du traitement des données d'IRM de diffusion (FA, MD, RD, AD).

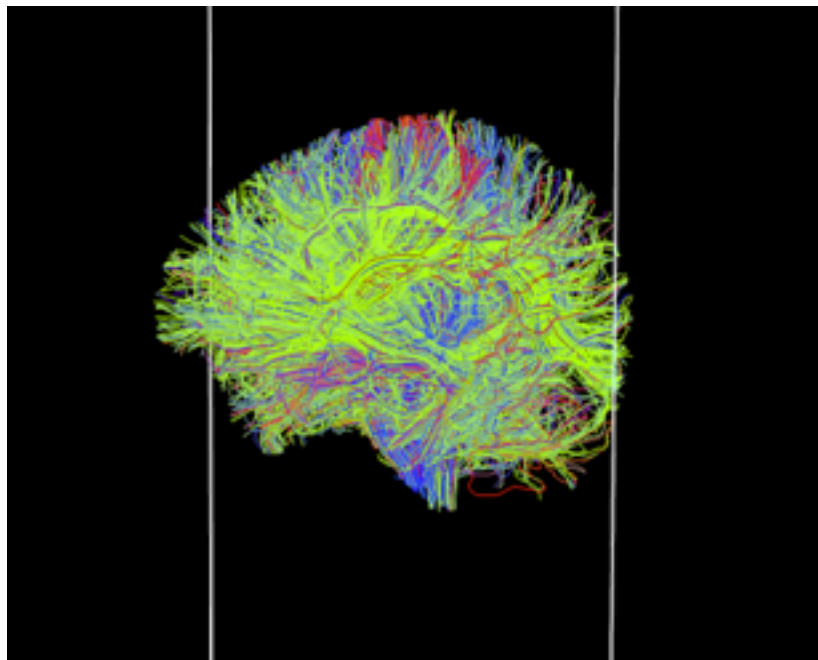


Fig.29. Visualisation dans le logiciel TrackVis, en vue latérale gauche d'une tractographie déterministe obtenue après traitement des données d'IRM de diffusion selon la procédure décrite en 3.c

Avant de procéder à l'isolement du faisceau accumbo-frontal, il est nécessaire d'effectuer plusieurs manipulations. En premier lieu, on va charger dans Trackvis, en plus du fichier de tractographie, le fichier d'IRM pondéré T1 correspondant, afin de disposer de repères anatomiques pour affiner notre définition du faisceau (Fig.30.)

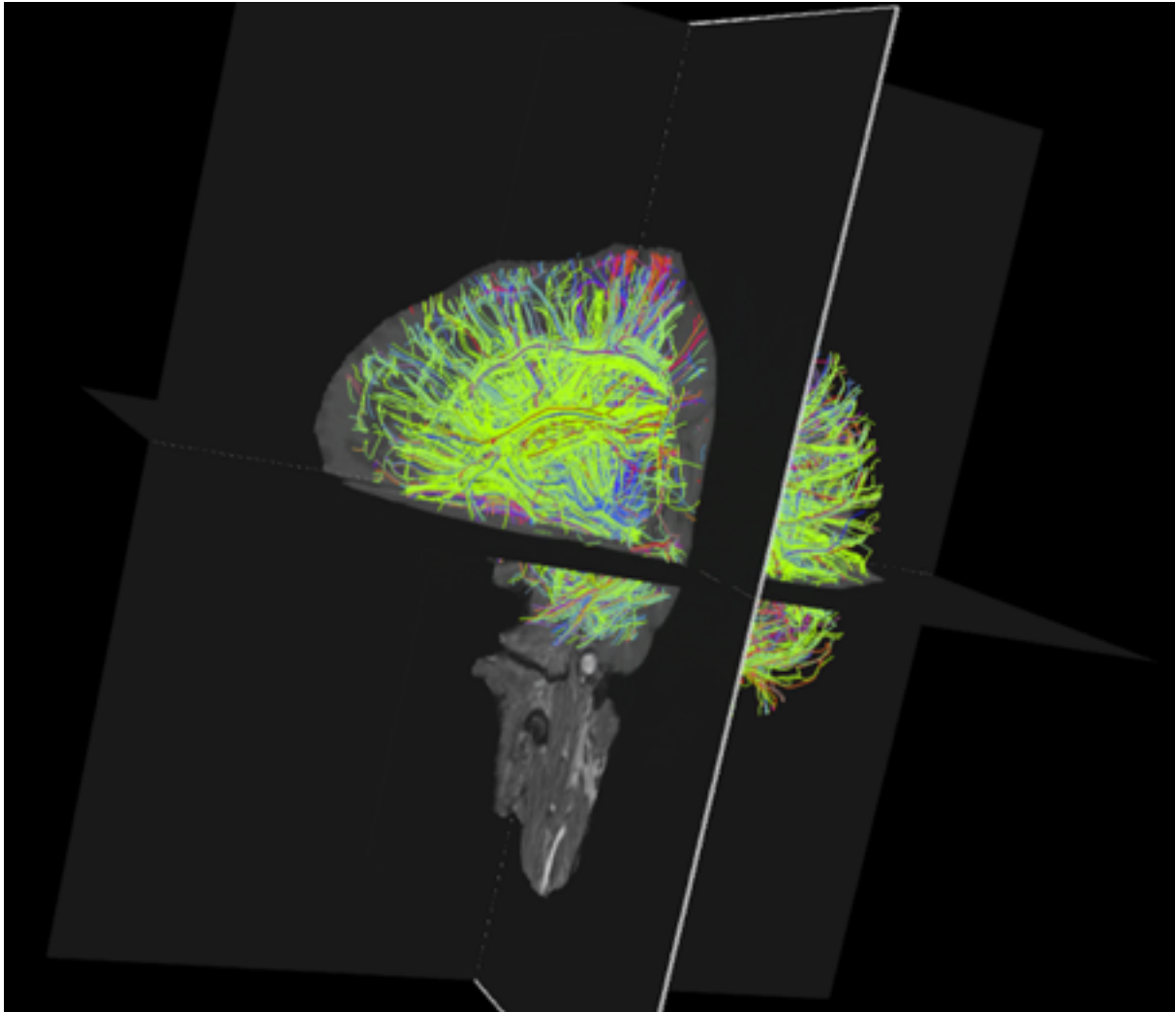


Fig.30. Intégration de la séquence pondérée T1 dans TrackVis, vue latérale gauche. On dispose d'une fenêtre de visualisation 3D dans tous les plans de l'espace, et de 3 fenêtres de visualisation annexes selon un axe médio-latéral (X), antéro-postérieur (Y) ou crânio-caudal (Z).

Ensuite, on va importer dans TrackVis les fichiers de segmentation 3D des noyaux accumbens, extraits selon la procédure décrite précédemment. Ces fichiers vont permettre la

définition de ROI (Régions Of Interest) sur TrackVis. Les ROIs sont des informations essentielles au logiciel car elles lui permettent de sélectionner (ou au contraire d'exclure) les fibres passant par cette région ; la définition de ROI précises et pertinentes est donc indispensable pour obtenir une reconstruction de faisceau fiable (Fig.31.). En l'occurrence, l'utilisation d'un volume en 3 dimensions extrait automatiquement des séquences natives pour la définition de notre ROI « Accumbens » permet de couvrir l'ensemble du volume réel du noyau, et non pas seulement d'en effectuer une approximation via une délimitation manuelle des ROI, forcément subjective et moins précise.

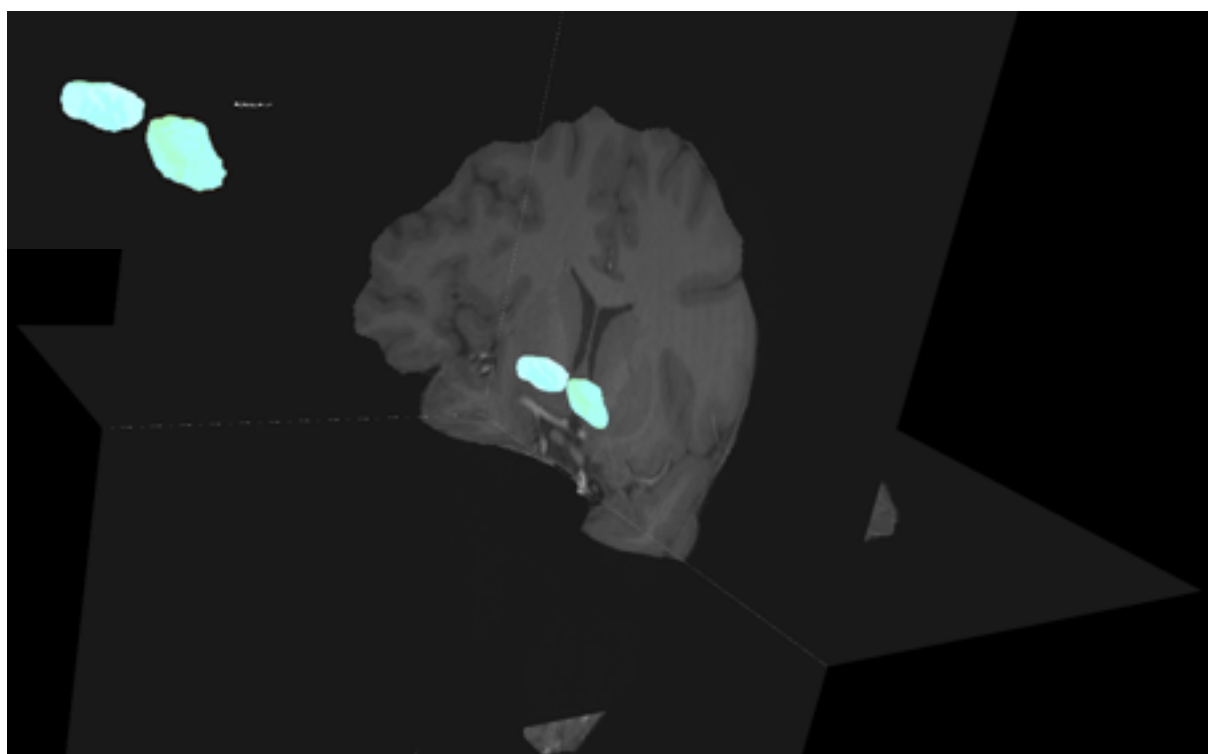


Fig.31. En haut à gauche, noyaux accumbens gauche et droit visualisés en 3D ; à droite, superposition des ROIs accumbens gauche et droit à la séquence T1 correspondante, en coupe coronale, vue antéro-latérale gauche.

Une fois ces manipulations effectuées, on va pouvoir commencer à délimiter le faisceau accumbo-frontal selon une procédure qui sera répétée pour chaque faisceau (gauche et

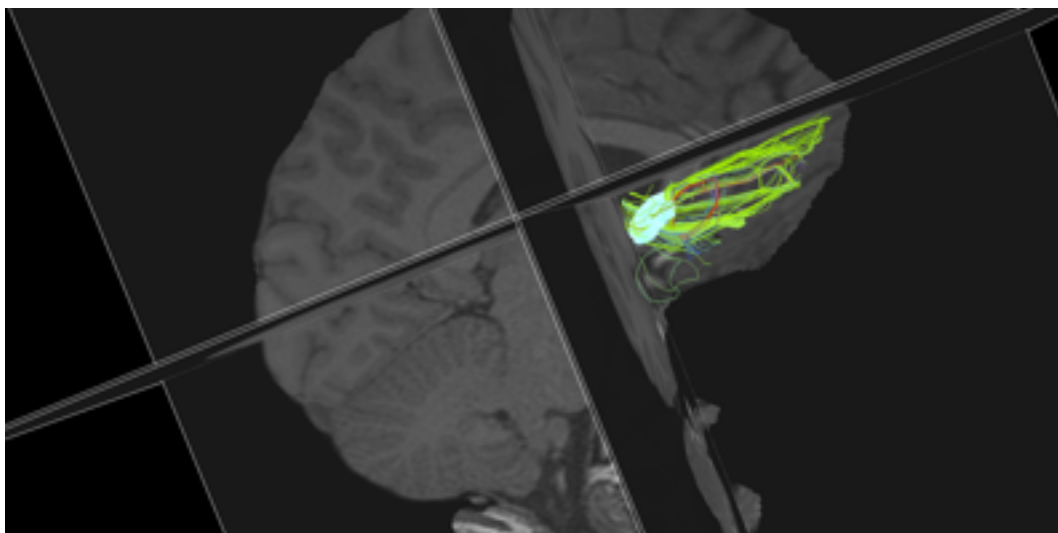


Fig.32. Vue supérieure et légèrement latérale droite ; utilisation d'un plan d'exclusion coronal en arrière du noyau accumbens droit (retrait des fibres postérieures) et sagittal inter-hémisphérique (retrait des fibres croisant la ligne médiane).

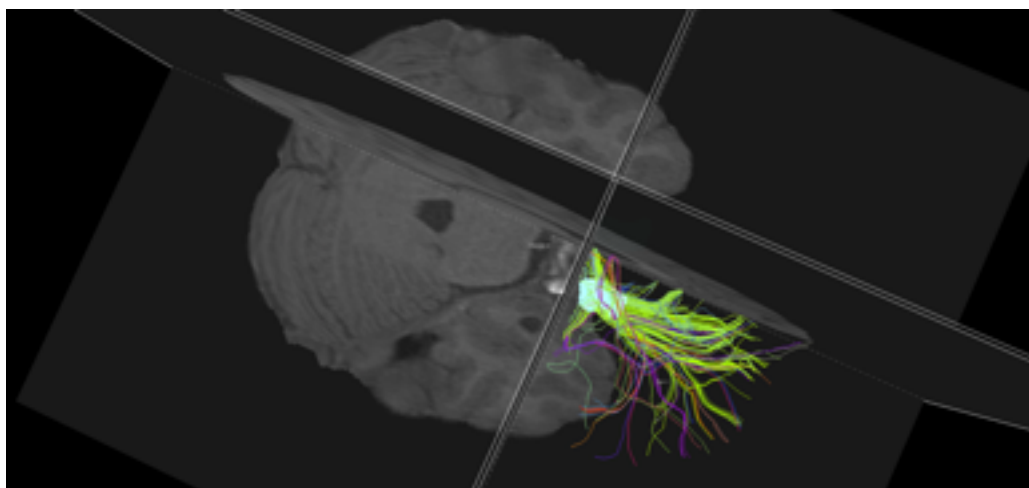


Fig.33. Vue latérale droite, légèrement antérieure ; ajout à l'image précédente d'un plan d'exclusion axial pour retirer les fibres en provenance de régions situées au dessus du cortex orbito-frontal médial

droit), chaque modalité de tractographie (déterministe et probabiliste) et chaque patient ; on obtiendra au final un total de 4 faisceaux à analyser par patient.

Premièrement, on définit un plan d'exclusion coronal en arrière du noyau accumbens : ce plan va permettre d'exclure de l'analyse définitive du faisceau toutes les fibres afférentes ou efférentes arrivant de façon postérieure au noyau accumbens ; de même, on définit un plan d'exclusion sagittal inter-hémisphérique afin d'exclure les fibres croisant la ligne médiane (commissurales) et provenant de l'hémisphère contro-latéral (Fig.32.), un second plan d'exclusion para-sagittal passant par le sulcus orbitaire médial (afin de ne prendre en compte que les terminaisons situées dans le cortex orbito-frontal médian), et un plan d'exclusion axial (traversant les aires de Bordmann 10, 11 et 32 à la moitié de leur longueur dans le plan cranio-caudal) afin de retirer les fibres afférentes ou efférentes en provenance des régions pré-frontales supérieures (Fig.33.)

Ensuite, on va placer un ou plusieurs autres ROIs pour affiner la représentation du faisceau (Fig.34.) :

- Un ROI d'inclusion (opérateur « And ») coronal situé sur le 1er tiers du trajet du faisceau accumbo-frontal dans le plan antéro-postérieur ;
- Des ROIs d'exclusion (opérateur « Not ») en nombre variable, afin d'éliminer les dernières fibres aberrantes

On obtient, après ces opérations, une représentation du faisceau accumbo-frontal fiable par rapport à la description anatomique en ayant été faite. On peut alors superposer au faisceau

reconstitué les différentes cartes (anisotropie fractionnelle, diffusivité moyenne, *etc.*) et effectuer les mesures. On peut également exporter le faisceau ainsi délimité dans un viewer (FSLeyes, viewer du logiciel FSL, FMRIB Software Library, Analysis Group, Oxford) pour générer une reconstruction en 3D (Fig.35.).

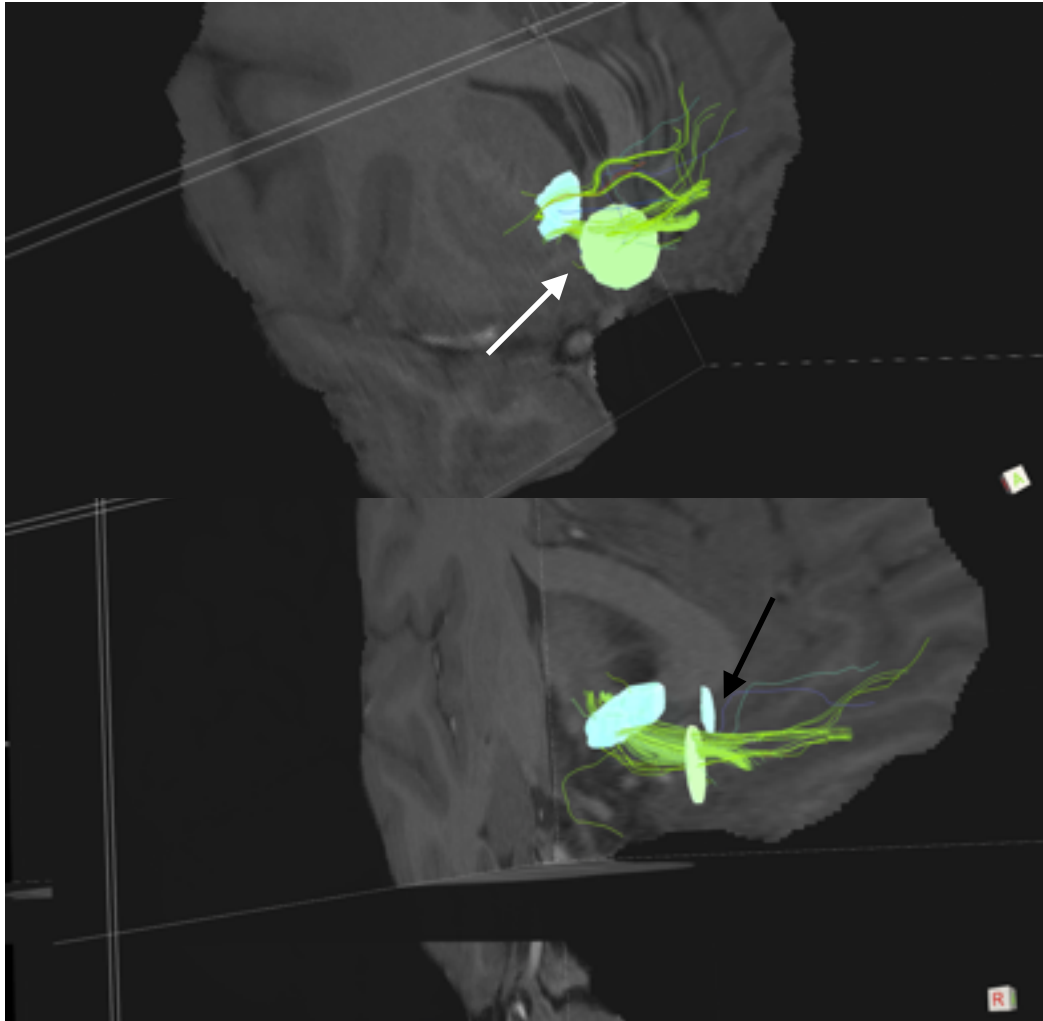


Fig.34. En haut, vue antéro-latérale droite ; définition d'un ROI d'inclusion coronal (flèche blanche) au 1er tiers du trajet du faisceau accumbo-frontal droit dans le plan antéro-postérieur. En bas, vue latérale droite, légèrement antérieure ; ajout d'un ROI d'exclusion (flèche noire) pour retirer les fibres aberrantes ou ne faisant pas partie du trajet supposé du faisceau.

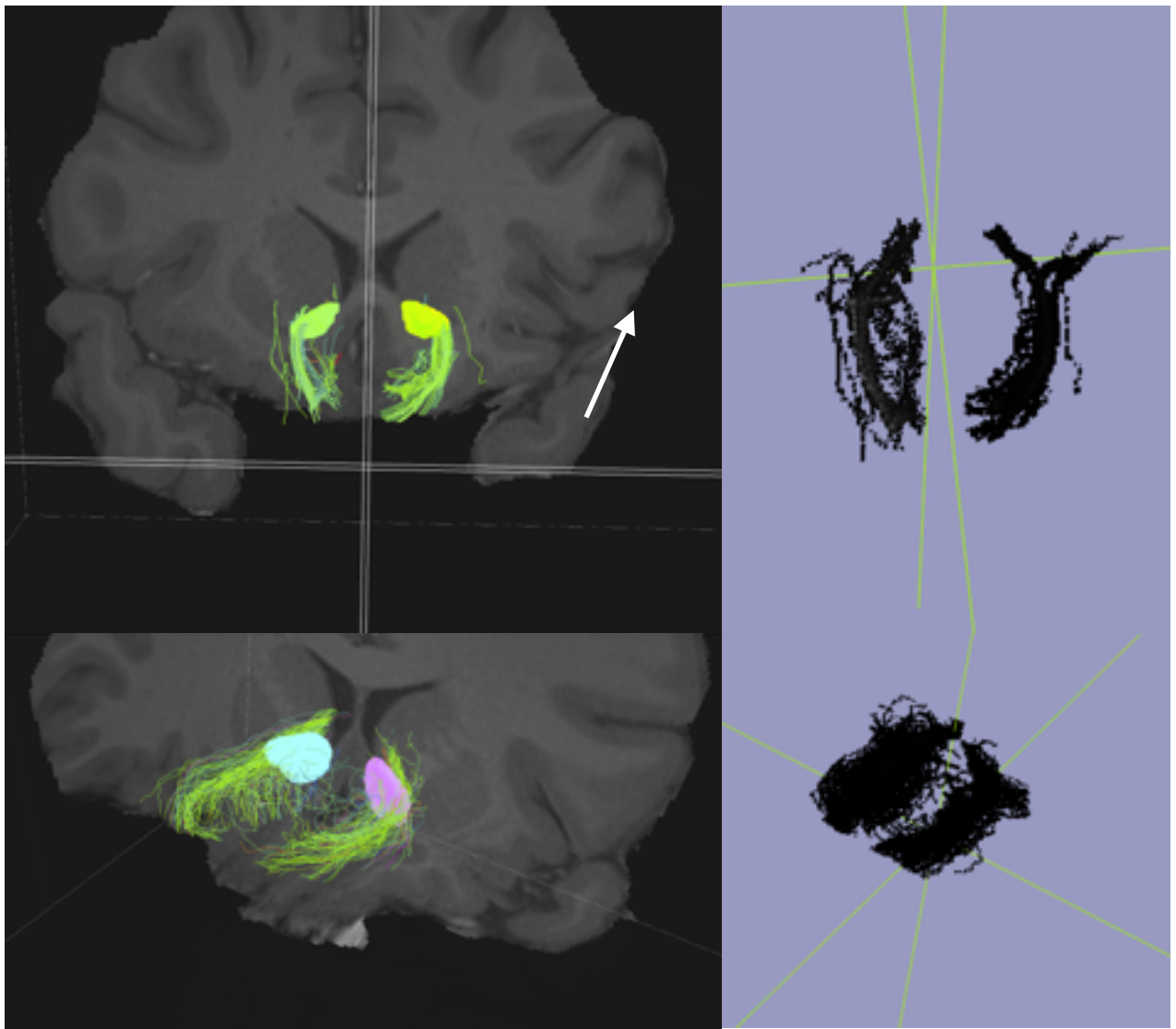


Fig.35. En haut à gauche, visualisation de la reconstruction en tractographie déterministe des faisceaux accumbo-frontal gauche et droit ; en haut à droite, leur reconstruction volumétrique en 3D ; vue antéro-médiale. En bas à gauche visualisation de la reconstruction en tractographie probabiliste des faisceaux accumbo-frontal gauche et droit ; en bas à droite, leur reconstruction volumétrique en 3D ; vue antéro-latérale gauche.

e. Statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, l'écart-type et leurs valeurs extrêmes ; la normalité des distributions était vérifiée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk.

Selon la normalité des distributions des données, un test de Student (distribution normale) ou un test de Wilcoxon étaient utilisés. Le niveau de significativité a été fixé à 0.05. Les calculs ont été effectués dans le logiciel Excel (Microsoft Corporation).

4. Résultats

a. Patientes

Au 9 septembre 2020, 28 patientes ont été incluses (volontaires saines $n = 6$, TOCs $n = 14$, anorexiques $n = 8$) ; 25 patientes ont été effectivement analysées : deux patientes anorexiques incluses ont été secondairement exclues de l'analyse car elles ne se sont pas présentées le jour de la réalisation de l'examen d'IRM ; une patiente anorexique incluse a bénéficié de son IRM, mais celle-ci était cependant ininterprétable pour des raisons techniques.

Les caractéristiques des 3 sous-groupes étudiés sont résumées dans le Tab.4.

b. Reconstruction en tractographie

La reconstruction du connectome de chaque sujet en tractographie déterministe ou probabiliste et l'analyse conduite par la suite ont permis de visualiser les faisceaux accumbo-

frontal droit et gauche chez l'ensemble des sujets. L'aspect du faisceau en tractographie déterministe était sensiblement identique à celui décrit dans l'étude anatomique princeps de Rigoard et al (7), avec une émergence principalement depuis la partie inféro-médiale du noyau accumbens, et la plicature du faisceau selon une direction antéro-médiale avant sa projection finale sur la partie médiale du cortex orbito-frontal et sur le cortex ventro-médial pré-frontal ; nous n'avons par contre pas été en mesure de différencier plusieurs subdivisions terminales du faisceau. En tractographie probabiliste, le faisceau semblait plus dense et plus étalé dans un plan crânio-caudal ; il existait au niveau de sa partie terminale de multiples subdivisions se projetant sur la partie médiale du cortex orbito-frontal et sur le cortex ventro-médial pré-frontal.

	Volontaires saines	Patientes TOCs	Patientes anorexiques
Effectif	n = 6	n = 14	n = 5
Ethnicité	Caucasienne = 6	Caucasienne = 14	Caucasienne = 5
Âge moyen	28.4 +/- 7.34 (21-42)	37.3 +/- 12.1 (19-55)	27.5 +/- 8.76 (18-44)
Poids moyen (kg)	60.5 +/- 11.3 (48-78)	59.8 +/- 8.40 (45-74)	37.9 +/- 2.30 (34.5-41)
Taille moyenne (m)	1.65 +/- 0.07 (1.57-1.75)	1.63 +/- 0.06 (1.54-1.76)	1.59 +/- 0.03 (1.55-1.64)
BMI (kg/m2)	22.2 +/- 2.46 (19.2-25.5)	22.4 +/- 2.98 (17.8-27.8)	15.0 +/- 1.06 (13.5-16.2)
Y-BCED (sur 40)	0	-	29.8 +/- 14.1 (15-51)
Y-BOCS (sur 40)	0	25.0 +/- 3.86 (20-35)	3.67 +/- 5.82 (0-13)
BDI	0.33 +/- 0.47 (0-1)	10.5 +/- 7.18 (1-26)	10.3 +/- 4.46 (3-17)

Tab.4. Caractéristiques des participantes de l'étude. Les scores Y-BCED, Y-BOCS et BDI sont précisés dans la procédure d'inclusion. Les scores MINI et SCOFF ne sont pas précisés ici. Pour chaque valeur : moyenne des patientes de la catégorie, écart-type, valeurs extrêmes. TOCs : troubles obsessionnels compulsifs ; BMI : Body Mass Index (Index de Masse Corporelle).

c. Analyse générale

En premier lieu, une comparaison entre les 2 modalités différentes de reconstruction des fibres (tractographie déterministe ou probabiliste) a été effectuée sur la population générale de notre étude (n=25) en calculant la FA, la MD, la RD, l'AD ainsi que le nombre de fibres dans chaque faisceau.

1. Anisotropie fractionnelle

L'anisotropie fractionnelle moyenne du faisceau accumbo-frontal mesurée après délimitation du faisceau ne montrait pas de différence significative entre le faisceau gauche et droit en tractographie déterministe (0.362 ± 0.033 (0.297-0.453) versus 0.384 ± 0.047 (0.262-0.457), $p=0.06$) ni en tractographie probabiliste (0.368 ± 0.029 (0.320-0.442) versus 0.387 ± 0.040 (0.344-0.460), $p = 0.07$).

Il n'existait pas non plus de différence selon la méthode de tractographie choisie entre les reconstructions déterministe et probabiliste du faisceau à gauche ($p=0.46$) et à droite ($p=0.81$).

2. Diffusivité moyenne

La diffusivité moyenne du FAF mesurée après délimitation du faisceau ne montrait pas de différence significative entre le faisceau gauche et droit en tractographie déterministe (0.000913 ± 0.000106 (0.000736-0.0011) versus 0.000969 ± 0.000101 (0.000824-0.00128), $p = 0.07$) mais il existait une différence en tractographie probabiliste (0.000895 ± 0.000058 (0.00077 - 0.00101) versus 0.000942 ± 0.000073

(0.000825-0.00106), $p = 0.02$). Il n'existait pas de différence selon la méthode de tractographie choisie entre la diffusivité moyenne du faisceau à gauche ($p=0.48$) et à droite ($p=0.29$).

3. Diffusivité axiale

La diffusivité axiale du FAF mesurée après délimitation du faisceau montrait une différence significative entre le faisceau gauche et droit en tractographie déterministe (0.00126 ± 0.000123 (0.00108-0.00157) versus 0.00137 ± 0.000141 (0.00111-0.00173), $p = 0.005$) mais pas en tractographie probabiliste (0.00132 ± 0.000355 (0.00113-0.003) versus 0.00134 ± 0.000085 (0.00116-0.00145), $p = 0.79$).

Il n'existait pas de différence selon la méthode de tractographie choisie entre la diffusivité axiale du faisceau à gauche ($p=0.45$) et à droite ($p=0.29$).

4. Diffusivité radiale

La diffusivité radiale du FAF mesurée après délimitation du faisceau ne montrait pas de différence significative entre la gauche et la droite en tractographie déterministe (0.000735 ± 0.000101 (0.000565-0.000927) versus 0.000766 ± 0.0000934 (0.000655-0.00105), $p = 0.26$) ni en tractographie probabiliste (0.000716 ± 0.0000606 (0.000585-0.000842) versus 0.000742 ± 0.0000727 (0.000608-0.000878), $p = 0.19$).

Il n'existait pas de différence selon la méthode de tractographie choisie entre la diffusivité radiale du faisceau à gauche ($p=0.42$) et à droite ($p=0.33$).

5. Nombre de fibres

Le nombre de fibres n'était pas statistiquement différent entre le faisceau accumbo-frontal gauche et le faisceau accumbo-frontal droit, en tractographie déterministe (79.2 +/- 43.9 (20-182) versus 90.6 +/- 52.0 (24-209), $p=0.41$) et probabiliste (142 +/- 58.0 (36-243) versus 120 +/- 66.4 (35-287), $p=0.23$). On notait par contre une différence statistiquement significative entre les reconstructions déterministes et probabilistes du faisceau accumbo-frontal gauche ($p < 0.0001$) et droit ($p = 0.04$), allant dans le sens d'un plus grand nombre de fibres dans les reconstructions probabilistes.

d. Analyse inter-groupes

Tous les résultats bruts de l'analyse des différents paramètres sont résumés dans le Tab.5. et la Fig.36.

1. Anisotropie fractionnelle

L'anisotropie fractionnelle (FA) moyenne du faisceau accumbo-frontal n'était pas significativement différente entre le groupe de patientes TOCs et le groupe volontaires saines, que ce soit en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.69$) et droit ($p=0.36$) ou en tractographie probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.88$) et droit ($p=0.62$) ; de la même façon, on ne notait pas de différence significative entre le groupe de patientes anorexiques et le groupe volontaires saines, ni en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.35$) et droit ($p=0.15$) , ni en tractographie probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.21$) et droit ($p=0.19$).

2. Diffusivité moyenne

La diffusivité moyenne (MD) du faisceau accumbo-frontal n'était pas significativement différente entre le groupe de patientes TOCs et le groupe volontaires saines, que ce soit en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.78$) et droit ($p=0.87$) ou en tractographie probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.7$) et droit ($p=0.88$) ; de la même façon, on ne notait pas de différence significative entre le groupe de patientes anorexiques et le groupe volontaires saines, ni en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.87$) et droit ($p=0.48$) , ni en tractographie probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.22$) et droit ($p=0.7$).

3. Diffusivité axiale

La diffusivité axiale (AD) du faisceau accumbo-frontal n'était pas significativement différente entre le groupe de patientes TOCs et le groupe volontaires saines, que ce soit en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.68$) et droit ($p=0.81$) ou en tractographie probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.36$) et droit ($p=0.7$) ; de la même façon, on ne notait pas de différence significative entre le groupe de patientes anorexiques et le groupe volontaires saines, ni en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.93$) et droit ($p=0.76$) , ni en tractographie probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.44$) et droit ($p=0.85$).

4. Diffusivité radiale

La diffusivité radiale (RD) du faisceau accumbo-frontal n'était pas significativement différente entre le groupe de patientes TOCs et le groupe volontaires saines, que ce soit en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.85$) et droit ($p=0.61$) ou en tractographie

probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.92$) et droit ($p=0.97$) ; de la même façon, on ne notait pas de différence significative entre le groupe de patientes anorexiques et le groupe volontaires saines, ni en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.99$) et droit ($p=0.14$) , ni en tractographie probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.88$) et droit ($p=0.44$).

5. Nombre de fibres

Le nombre de fibres constitutives du faisceau accumbo-frontal n'était pas significativement différent entre le groupe de patientes TOCs et le groupe volontaires saines, que ce soit en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.23$) et droit ($p=0.8$) ou en tractographie probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.48$) et droit ($p=0.87$) ; de la même façon, on ne notait pas de différence significative entre le groupe de patientes anorexiques et le groupe volontaires saines, ni en tractographie déterministe pour le FAF gauche ($p=0.33$) et droit ($p=0.52$), ni en tractographie probabiliste pour le FAF gauche ($p=0.91$) et droit ($p=0.69$).

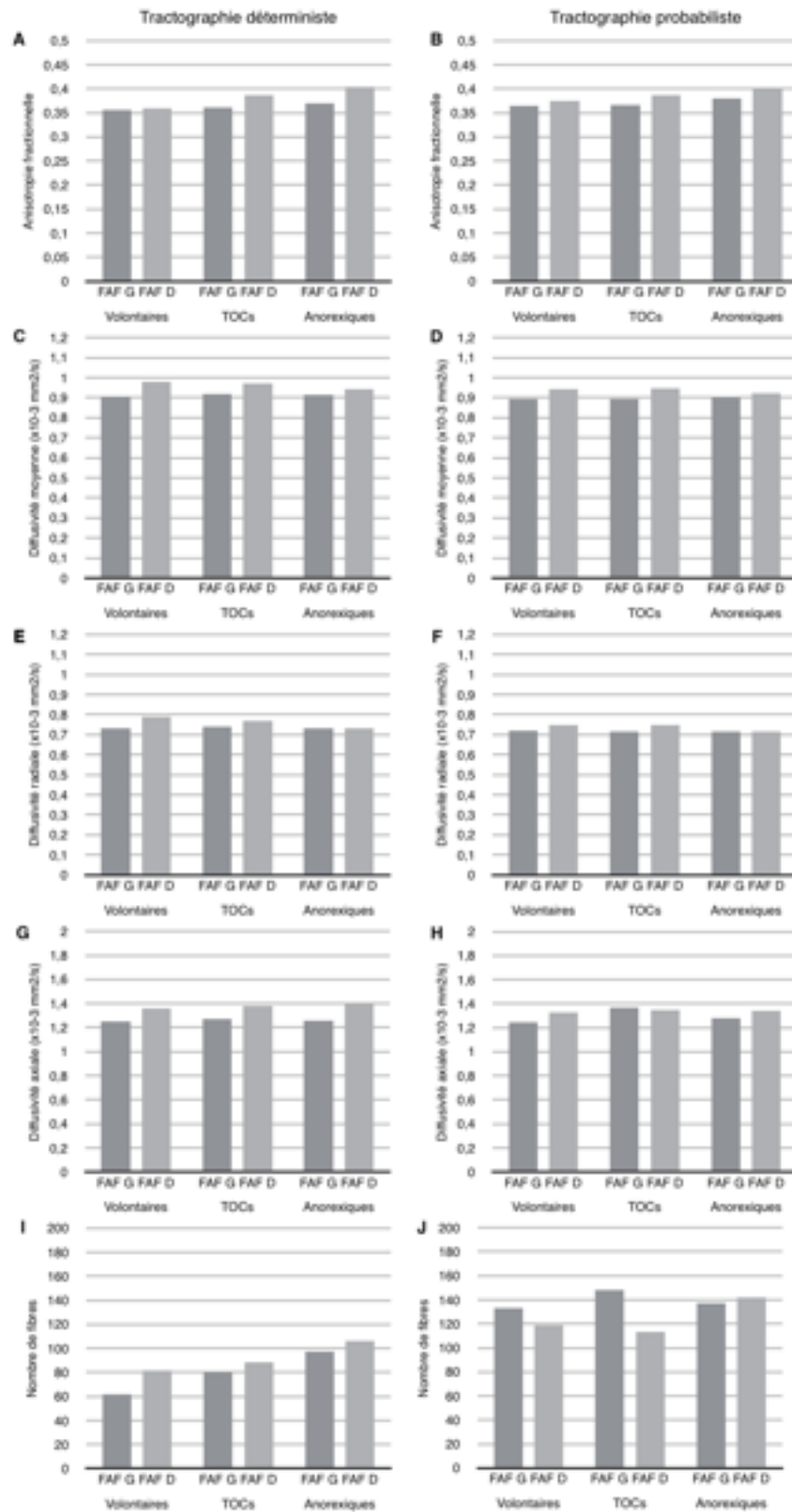


Fig.36. Histogrammes comparant les différentes valeurs obtenues ; à gauche, tractographie déterministe ; à droite, tractographie probabiliste. A et B : anisotropie fractionnelle ; C et D : diffusivité moyenne ; E et F : diffusivité radiale ; G et H : diffusivité axiale ; I et J : nombre de fibres

	Volontaires saines	TOCs	Anorexiques
TRACTOGRAPHIE DETERMINISTE			
Faisceau accumbo-frontal gauche			
FA moyenne	0.356 +/- 0.025 (0.316-0.386)	0.362 +/- 0.040 (0.297-0.453)	0.370 +/- 0.022 (0.344-0.401)
MD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	0.904 +/- 0.094 (0.813-1.080)	0.918 +/- 0.012 (0.736-1.10)	0.913 +/- 0.010 (0.796-1.020)
RD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	0.730 +/- 0.087 (0.629-0.887)	0.739 +/- 0.114 (0.565-0.927)	0.731 +/- 0.096 (0.605-0.819)
AD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	1.249 +/- 0.117 (1.150-1.460)	1.273 +/- 0.136 (1.080-1.570)	1.255 +/- 0.114 (1.160-1.1410)
Nombre de fibres	61.5 +/- 27.2 (23-89)	80.4 +/- 38.4 (33-178)	97.4 +/- 70.2 (20-182)
Faisceau accumbo-frontal droit			
FA moyenne	0.359 +/- 0.063 (0.262-0.448)	0.387 +/- 0.044 (0.328-0.457)	0.404 +/- 0.029 (0.378-0.451)
MD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	0.981 +/- 0.101 (0.831-1.070)	0.973 +/- 0.114 (0.824-1.280)	0.943 +/- 0.072 (0.859-1.040)
RD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	0.791 +/- 0.071 (0.669-0.850)	0.769 +/- 0.112 (0.655-1.055)	0.730 +/- 0.052 (0.671-0.787)
AD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	1.360 +/- 0.183 (1.110-1.550)	1.380 +/- 0.133 (1.160-1.730)	1.393 +/- 0.136 (1.240-1.570)
Nombre de fibres	81.8 +/- 55.0 (24-178)	88.8 +/- 49.2 (25-194)	106 +/- 64.4 (38-209)
TRACTOGRAPHIE PROBABILISTE			
Faisceau accumbo-frontal gauche			
FA moyenne	0.364 +/- 0.020 (0.342-0.393)	0.366 +/- 0.035 (0.320-0.442)	0.380 +/- 0.019 (0.355-0.405)
MD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	0.895 +/- 0.062 (0.830-0.971)	0.894 +/- 0.058 (0.770-1.010)	0.903 +/- 0.069 (0.831-0.986)
RD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	0.719 +/- 0.063 (0.649-0.791)	0.716 +/- 0.062 (0.586-0.842)	0.714 +/- 0.068 (0.642-0.788)
AD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	1.246 +/- 0.063 (1.190-1.330)	1.369 +/- 0.473 (1.130-3.0)	1.280 +/- 0.0072 (1.200-1.380)
Nombre de fibres	133 +/- 35.6 (81-174)	148 +/- 56.4 (53-230)	137 +/- 89.5 (36-243)
Faisceau accumbo-frontal droit			
FA moyenne	0.375 +/- 0.041 (0.341-0.455)	0.386 +/- 0.045 (0.331-0.460)	0.402 +/- 0.018 (0.372-0.419)
MD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	0.942 +/- 0.081 (0.838-1.050)	0.948 +/- 0.076 (0.825-1.063)	0.924 +/- 0.066 (0.835-1.101)
RD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	0.748 +/- 0.081 (0.667-0.857)	0.750 +/- 0.0084 (0.608-0.878)	0.715 +/- 0.053 (0.640-0.788)
AD moyenne (x10⁻³ mm²/s)	1.328 +/- 0.102 (1.160-1.430)	1.347 +/- 0.080 (1.170-1.450)	1.340 +/- 0.094 (1.230-1.440)
Nombre de fibres	119 +/- 75.1 (48-245)	113 +/- 51.5 (35-212)	142 +/- 100 (39-287)

Tab.5. Résultats de l'analyse des différents paramètres de l'étude. FA : anisotropie fractionnelle ; MD : diffusivité moyenne ; RD : diffusivité radiale ; AD : diffusivité axiale.

5. Discussion

La caractérisation et la compréhension du fonctionnement des circuits neuronaux est devenu un enjeu scientifique majeur de ces dernières années, en témoignent le grand nombre de publications dans la littérature et la création d'entités telles que le « Human Brain Project »

ou le « Human Connectome Project », qui visent, entre autres, à simuler informatiquement le fonctionnement du cerveau et à cartographier l'ensemble des réseaux neuronaux. Ces enjeux englobent à la fois la compréhension du fonctionnement du cerveau normal, mais également dans le cadre de pathologies diverses, et notamment psychiatriques. A ce titre, les troubles obsessionnels compulsifs et l'anorexie mentale, par leur retentissement à la fois au niveau humain et sociétal, représentent un sujet d'étude de choix pour espérer un jour disposer de traitements ciblés sur les dysfonctionnements sous- tendant ces pathologies.

Bien que les connaissances sur le « connectome » de ces maladies se soient exponentiellement étoffées au cours des deux dernières décennies, de façon parallèle aux progrès des techniques d'imagerie, il subsiste de nombreuses zones d'ombre sur les déclencheurs de ces pathologies au niveau cérébral, et sur les relations entre différentes structures supposément impliquées dans leur physiopathologie. La difficulté de recrutement des patientes, le temps d'analyse, les biais éventuels de l'analyse par imagerie, et les difficultés posées par l'analyse de réseaux de milliers de fibres reliant des dizaines de structures entre elles peuvent expliquer la relative lenteur de l'avancée de notre compréhension de ces réseaux.

Cette étude s'est fixé comme objectif d'apporter une contribution à la compréhension de ces réseaux dysfonctionnels dans l'anorexie mentale et les TOCs. Elle a trouvé ses origines dans les travaux anatomiques de dissection microchirurgicale réalisés par le Professeur Rigoard et son équipe [7]. En mettant en évidence au point de vue anatomique ce qui était supposé depuis plusieurs années par des études histologiques ou neuro-biologiques chez l'animal et chez l'homme, ce travail a permis à d'autres équipes de poursuivre la caractérisation du faisceau accumbo-frontal, anatomiquement ou par analyse d'IRM avec tenseur de diffusion.

Nos résultats préliminaires confirment tout d'abord la possibilité de mettre au point un protocole d'analyse en IRM des réseaux neuronaux chez des patientes TOCs et anorexiques. Ils confirment également la possibilité d'isoler sur des séquences de tractographie le faisceau accumbo-frontal, ensemble de fibres de substance blanche reliant entre eux le noyau accumbens et le cortex orbito-frontal. Ce résultat est en accord avec la publication princeps de Karlsgodt & al en 2015 [8], qui avait montré en premier cette possibilité (Fig.37.). Depuis cette publication, seules quelques études ont à nouveau isolé spécifiquement le faisceau accumbo-frontal en tractographie [210, 211, 212]. De plus, les valeurs de la FA moyenne, ainsi que celles de la MD, de la RD et de l'AD, que nous avons mesuré dans l'ensemble de la population de notre étude et dans chaque sous groupe, ne semblent pas aberrantes en regard des autres publications ayant étudié le faisceau accumbo-frontal.

L'originalité de notre étude est d'avoir créé un algorithme de traitement semi-automatisé des données d'imagerie de diffusion, utilisé ici pour la modélisation du noyau accumbens et du faisceau accumbo-frontal, mais théoriquement utilisable pour n'importe quelle structure

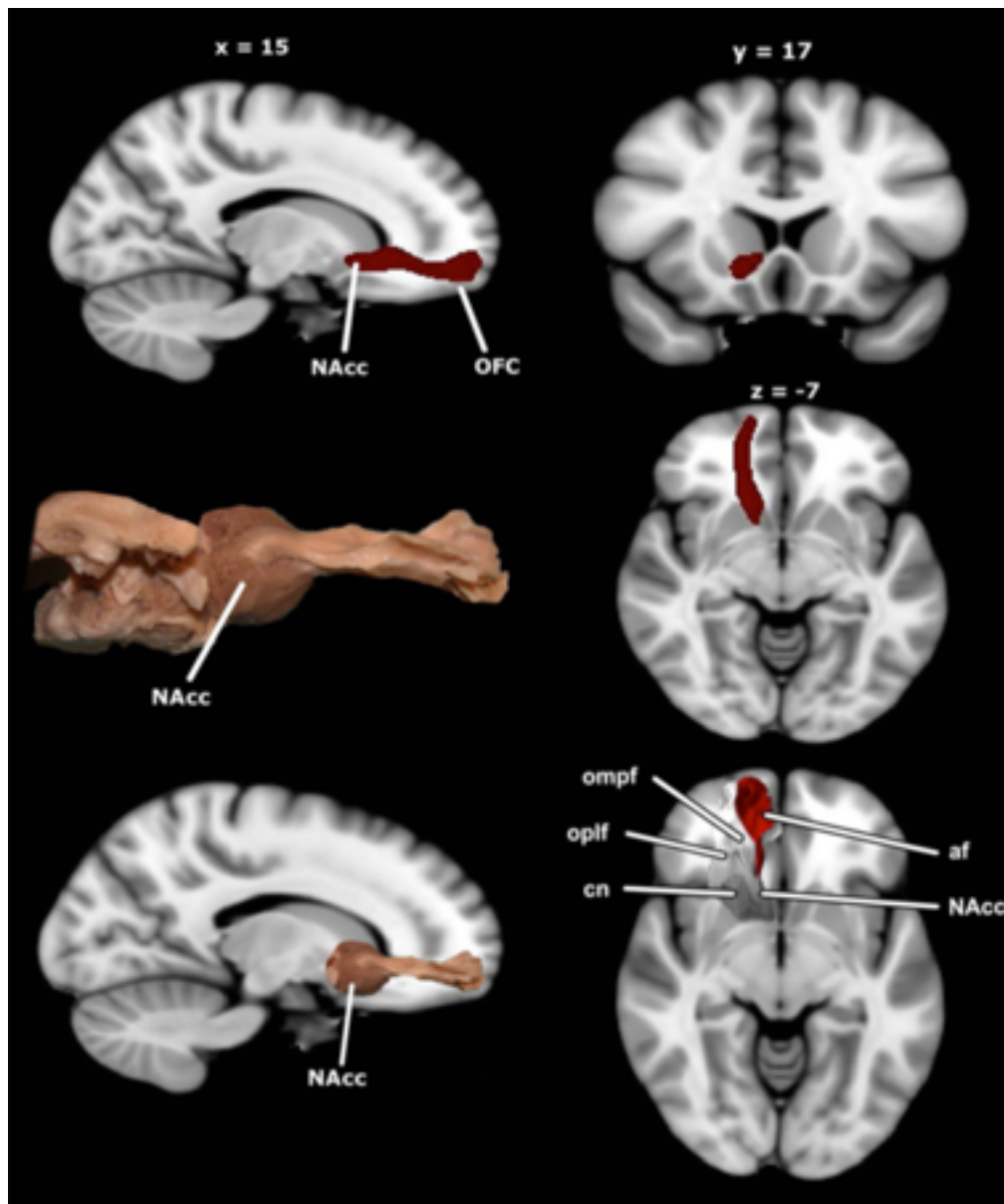


Fig.37. D'après Karlsgodt & al [8]. En haut et au milieu à droite : visualisation de la reconstruction tractographique du faisceau accumbo-frontal, modélisé en 3D et superposé à des séquences d'IRM T1 en coupes para-sagittale, coronale et axiale. Au milieu à gauche : dissection anatomique du faisceau accumbo-frontal [7]. En bas : superposition de la dissection anatomique du faisceau accumbo-frontal à des séquences d'IRM pondérées T1 en coupes sagittale et axiale.

encéphalique. En utilisant la méthode CSD pour l'analyse de l'IRM pondérée en diffusion, et en effectuant nos modélisations de tractographie via 2 approches différentes (déterministe et

probabiliste), nous avons pu constater que ces 2 méthodes donnent des résultats équivalents sur les mesures d'anisotropie fractionnelle, de diffusivité moyenne, de diffusivité radiale et de diffusivité axiale. Cependant, les reconstructions probabilistes présentaient un nombre de fibres significativement supérieur, pour le faisceau accumbo-frontal, aux tractographies déterministes, et ces fibres semblaient projeter de façon plus étendue (Fig. 38.) On peut donc faire l'hypothèse que sans entrainer de modification des valeurs mesurées sur le faisceau, la tractographie probabiliste permet une reconstruction plus dense et étoffée du faisceau accumbo-frontal, bien que de part sa nature probabiliste, il existe une possibilité de différence par rapport à la réalité.

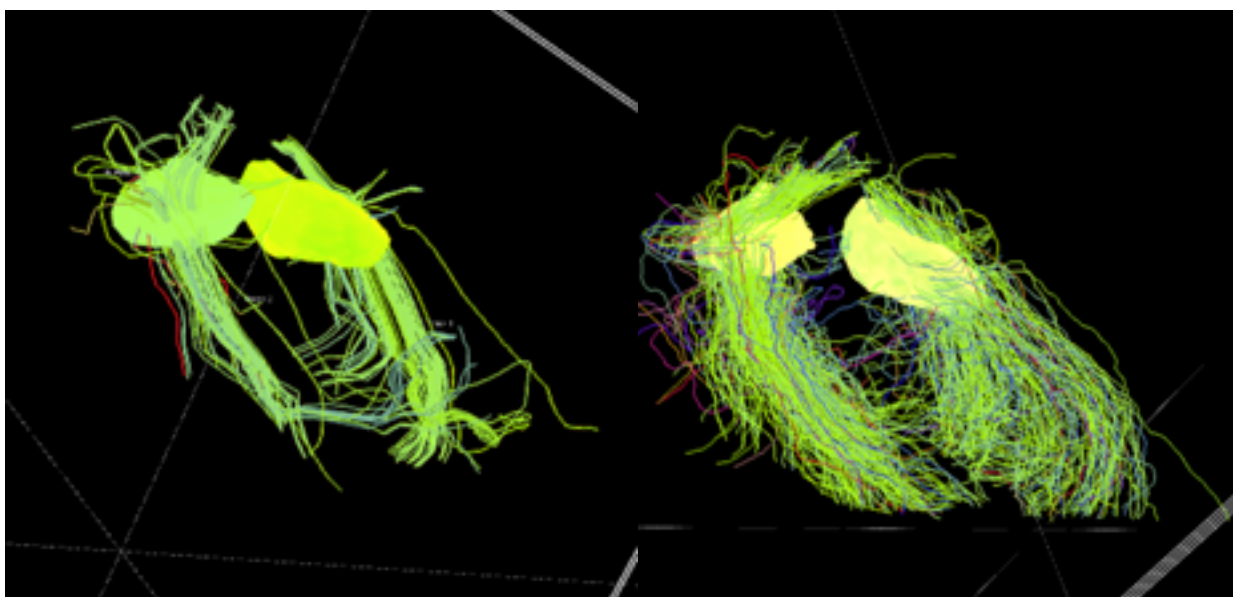


Fig.38. Exemple de résultats obtenus lors de la modélisation du faisceau accumbo-frontal en tractographie déterministe (gauche) et probabiliste (droite).

Il semble également important de relever que bien que possible et partiellement automatisée dans notre travail (via la modélisation du noyau accumbens), le faisceau accumbo-frontal reste difficile à délimiter, pour plusieurs raisons :

- La proximité du faisceau unciné et de la radiation thalamique antérieure peut entraîner des erreurs d'appréciation et de délimitation du faisceau ;
- Le faisceau accumbo-frontal est de petite taille, et difficilement individualisable des projections striatales vers le cortex orbito-frontal (orbito-médiale pré-frontale et orbito-latérale pré-frontale) ;

Une piste d'amélioration pour la suite serait de reproduire pour le cortex orbito-frontal médian ce que nous avons effectué pour le noyau accumbens : une modélisation en 3D des différents gyri, afin de pouvoir s'en servir pour définir des ROI plus précis, et donc obtenir une représentation plus fiable du faisceau.

Nos résultats indiquent, pour le moment, une absence de modification de l'anisotropie fractionnelle moyenne, de la diffusivité moyenne, de la diffusivité axiale moyenne et de la diffusivité radiale moyenne, chez les patientes atteintes d'anorexie mentale ou de troubles obsessionnels compulsifs, par rapport à notre population de volontaires saines. Ceci semble indiquer en premier lieu que la structure du faisceau accumbo-frontal n'est pas modifiée dans l'anorexie mentale et le trouble obsessionnel compulsif. Bien que possible, cette hypothèse n'est pas confirmée par les résultats de Cha & al (210), qui retrouvaient une augmentation de la connectivité structurelle et de l'anisotropie fractionnelle du faisceau accumbo-frontal chez des patientes anorexiques, ou ceux de Jung & al [171], qui montraient une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre la partie médiale du cortex orbito-frontal et le noyau accumbens, en IRM fonctionnelle de type resting-state chez des patientes atteintes de TOCs. On peut également citer la publication de Ikuta & al [211], qui retrouvait une augmentation de l'anisotropie fractionnelle du faisceau accumbo-frontal chez des patients présentant une impulsivité importante, trait fréquemment rencontré dans les

pathologies psychiatriques étudiées dans ce travail, et celle de Uy & al [212], qui montrait une diminution de l'influence de facteurs extérieurs sur la prise de décision face à une récompense chez des patients présentant une augmentation de l'anisotropie fractionnelle de ce même faisceau, caractéristique que l'on peut retrouver par exemple chez des patientes anorexiques.

Ceci vient appuyer la poursuite de notre étude pour 2 raisons :

- Notre effectif étant pour le moment malheureusement incomplet, le recrutement des 5 patientes anorexiques et des 4 volontaires saines manquantes (effectif initial prévu de 10 patientes minimum par sous-groupe) pourrait modifier les résultats en montrant des différences significatives sur certains paramètres (par exemple, l'anisotropie fractionnelle du faisceau accumbo-frontal droit, en tractographie déterministe et probabiliste, semble plus élevée chez les patientes anorexiques que chez les volontaires saines, mais cette différence n'est pas significative en raison du faible effectif de chacun des 2 groupes).

- Le protocole initial de notre étude comporte également une acquisition en IRM fonctionnelle type resting state, et débouchera dans un deuxième temps sur une analyse de la connectivité fonctionnelle entre le noyau accumbens et le cortex orbito-frontal médial, et non pas seulement structurelle.

Par ailleurs, l'équipe de Karlsgodt & al a également montré qu'il existait des modifications de ce faisceau liées à l'âge [8] : l'anisotropie fractionnelle du faisceau accumbo-frontal a tendance à décroître à mesure que l'âge augmente, avec un pic de la FA autour de l'âge de 14 ans. Les populations de volontaires saines et d'anorexiques étudiées dans ce mémoire

avaient des moyennes d'âge identiques ($p > 0.05$), mais la population de patientes atteintes de TOCs présentait une moyenne d'âge significativement plus élevée ($p = 0.03$ et $p = 0.04$ pour les volontaires saines et les anorexiques respectivement), et on ne peut donc exclure que ces résultats préliminaires de mesure de l'anisotropie fractionnelle soient biaisés par la différence d'âge entre le groupe TOC et les 2 autres groupes. Nous avons calculé (données non mentionnées ici), à l'aide d'un test de corrélation de Pearson, qu'il n'existait pas de corrélation apparente entre la valeur de la FA et l'âge dans notre effectif de patientes, cependant, il semblait tout de même exister une baisse non significative de la valeur de l'anisotropie fractionnelle avec l'âge. Ainsi, afin de s'affranchir de cet éventuel effet lié à l'âge, les participantes restant à inclure dans le groupe anorexique et le groupe volontaires saines seront sélectionnées afin d'obtenir des moyennes d'âge non statistiquement différentes dans les 3 sous-groupes.

Dans l'hypothèse où cette étude viendrait à conclure à des modifications du faisceau accumbo-frontal, sur le plan structurel et/ou fonctionnel, on peut envisager à l'avenir des applications thérapeutiques, telles que la stimulation cérébrale profonde du noyau accumbens, ou la stimulation magnétique trans-crânienne répétitive du cortex orbito-frontal médian, par exemple. Certaines études cherchent déjà à démontrer l'efficacité éventuelle d'une cible accumbens pour la stimulation cérébrale profonde dans le TOC, et les données de notre étude pourraient permettre d'apporter des arguments supplémentaires en faveur de cette cible, ou de prédire les résultats de cette stimulation, comme certaines études l'ont déjà montré pour d'autres faisceaux et d'autres pathologies [213, 214].

6. Conclusion

Les travaux préliminaires présentés dans ce travail montrent la possibilité d'établir un protocole de recrutement de patientes TOCs, anorexiques et volontaires saines, et d'étudier la structure du faisceau accumbo-frontal dans ces populations, via la modélisation de la diffusion et la tractographie. Bien que nos premiers résultats ne montrent pas de différence significative de l'anisotropie fractionnelle moyenne du faisceau accumbo-frontal, dans nos 2 populations de patientes TOCs et anorexiques par rapport aux volontaires saines, de plus amples analyses vont être conduites ultérieurement dans la suite de ce travail sur des effectifs complets, et en y ajoutant l'analyse de la connectivité fonctionnelle. Ceci permettra d'apporter davantage de connaissances sur les éventuelles modifications structurelles et fonctionnelles d'un faisceau de substance blanche reliant deux structures cérébrales majeures du système de la récompense et de la motivation

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Chevreul K, Prigent A, Bourmaud A, Leboyer M, Durand-Zaleski I. The cost of mental disorders in France. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Aug;23(8):879-86.
2. Keshaviah A, Edkins K, Hastings ER. Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a meta-analysis redux. *Compr Psychiatry*. 2014 Nov;55(8):1773-84.
3. O'Brien, K. M., & Vincent, N. K., Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa: nature, prevalence, and causal relationships. *Clinical Psychology Review*, 2003 23(1), 57e74.
4. Strober M.,Freeman R.,Lampert C., Diamond,J.,The association of anxiety disorders and obsessive compulsive personality disorder with anorexia nervosa: evidence from a family study with discussion of nosological and neurodevelopmental implications. *International Journal of Eating Disorders*, 2007, S46eS51.
5. Lipsman N, Woodside DB, Lozano AM, Neurocircuitry of limbic dysfunction in anorexia nervosa. *Cortex*, 2014;62:109e18
6. Sanjay Salgado, Michael G. Kaplitt, The Nucleus Accumbens : A Comprehensive Review, *Stereotact Funct Neurosurg* 2015;93:75–93
7. Rigoard P, Buffenoir K, Jaafari N, Giot JP, Houeto JL, Mertens P, Velut S, Bataille B.The accumbo-frontal fasciculus in the human brain: a microsurgical anatomical study, *Neurosurgery*. 2011 Apr;68(4):1102-11
8. Katherine H. Karlsgodt, Majnu John & al, The Accumbofrontal Tract: Diffusion Tensor Imaging Characterization and Developmental Change from Childhood to Adulthood, *Hum Brain Mapp*. 2015 December, 36(12): 4954–4963.
9. Bulik C,Sullivan P, Tozzi F, et al.Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*, 2006;63:305—12.
10. Hudson J,Hiripi E. The prevalence and correlates of eating disorders in the national comorbidity survey replication. *BiolPsychiatry*, 2007;61:348—58.
11. Keski-Rahkonen A, Hoek H, Susser ES. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry*, 2007;164:1259—65
12. Raevuori A,Hoek HW, Susser E & al. Epidemiology of anorexia nervosa in men : a nation wide study of finnish twins. *PlosOne* : 2009;4:e4402.
13. Anorexie Mentale : Prise en charge, Rapport HAS 2010, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/reco2clics_-_anorexie_-mentale.pdf
14. Preti A, Girolamo G, Vilagut G,et al.Th epidemiology of eating disorders in six European countries : results of the ESEMeD-WMH project. *JpsychiatrRes* : 2009;43:1125—32
15. Hoek, Hans Wijbrand. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders, *Current Opinion in Psychiatry*: July 2006 - Volume 19 - Issue 4 - p 389-394
16. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* : 2002;159:1284—93

17. Currin L, Schmidt U, Treasure J, et al. Time trends in eating disorder incidence. *Br J Psychiatry* : 2005;186:132—5.
18. Lucas A, Beard C, O'Fallon W. Anorexia nervosa in Rochester, Minnesota : a 45-year study. *MayoClinProc* : 1988;63:433—42.
19. Sullivan P. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* : 1995;157:1073—4
20. Gard M. The dismantling of a myth : a review of eating disorders and socio-economic status. *Int J Eat Disord* : 1995;20:1—12.
21. Steinhausen HC. Outcome of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009;18(1):225-242.
22. Papadopoulos F, Ekborn A, Lena B. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *BrJPsychiatry* : 2009;194:10—7
23. Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 76—84
24. Greenberg, B. D. et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*.31,2384—2393 (2006).
25. Dandekar, M. P., Fenoy, A. J., Carvalho, A. F., Soares, J. C. & Quevedo, J. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Mol. Psychiatry*(2018).
26. Wang J, Chang C, Geng N, et al. Treatment of intractable anorexia nervosa with inactivation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013; 91: 364—372.
27. McClelland J, Kekic M, Bozhilova N, et al. A randomised controlled trial of neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in anorexia nervosa. *PLoS One* 2016; 11: e0148606.
28. Van den Eynde F, Guillaume S, Broadbent H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study. *Eur Psychiatry* 2013; 28: 98—101
29. Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 617—627.
30. Haute Autorité de Santé, Rapport 2004 "Troubles obsessionnels compulsifs résistants : prise en charge et place de la neurochirurgie fonctionnelle »
31. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002 ; 360 : 397—405.
32. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(12):1094-1099.
33. Association AFTOC (<http://www.aftoc.org/>)
34. Harvard Medical School, 2007. National Comorbidity Survey (NCSSC). (2017)

35. Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2009 ; 374 : 491–499.
36. Taylor S. Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clin Psychol Rev* 2011 ; 31 : 1083–1100.
37. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross national collaborative group. *J Clin Psychiatry* 1994 ; 55 : suppl 5–10
38. Pallanti S. Transcultural observations of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):169-170.
39. Fineberg, N. A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell'Osso, B. M., Albert, U., Geller, D. A., Brakoulias, V., Janardhan Reddy, Y. C., Arumugham, S. S., Shavitt, R. G., Drummond, L., Grancini, B., De Carlo, V., Cinosi, E., Chamberlain, S. R., Ioannidis, K., Rodriguez, C. I., Garg, K., Menchon, J. M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: a position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International clinical psychopharmacology*, 35(4), 173–193.
40. Del Casale, A., Sorice, S., Padovano, A., Simmaco, M., Ferracuti, S., Lamis, D. A., Rapinesi, C., Sani, G., Girardi, P., Kotzalidis, G. D., & Pompili, M. (2019). Psychopharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Current neuropharmacology*, 17(8), 710–736.
41. Öst LG, Havnen A, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993-2014. *Clin Psychol Rev*. 2015;40:156-169
42. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;317(13):1358-1367
43. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(5):488-492.
44. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2013;47(8):999-1006.
45. Zhou DD, Wang W, Wang GM, Li DQ, Kuang L. An updated meta-analysis: Short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 2017;215:187-196.
46. Garnaat SL, Greenberg BD, Sibrava NJ, et al. Who qualifies for deep brain stimulation for OCD? Data from a naturalistic clinical sample. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(1): 81-86

47. Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133591.
48. Hamani C, Pilitsis J, Rughani AI, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery*. 2014;75(4):327-333
49. Hamani C, Pilitsis J, Rughani AI, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery*. 2014;75(4):327-333.
50. Lopes AC, Greenberg BD, Canteras MM, et al. Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(9):1066-1076
51. Stein, D. J., Costa, D., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y., Shavitt, R. G., van den Heuvel, O. A., & Simpson, H. B. (2019). Obsessive-compulsive disorder. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 52.
52. Halmi, K. A., Eckert, E., Marchi, P., Sampugnaro, V., Apple, R., & Cohen, J. , Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 1991, 48(8), 712e718.
53. Pollice, C., Kaye, W. H., Greeno, C. G., & Weltzin, T. E., Relationship of depression, anxiety, and obsessionality to state of illness in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 1997, 21(4), 367e376.
54. Lilenfeld, L.R., Kaye, W.H., Greeno, C.G., Merikangas, K.R., Plotnicov, K., Pollice, C., Rao, R., Strober, M., Bulik,C.M., & Nagy, L. (1998). A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Archives of General Psychiatry*, 55,603610
55. LaSalle, V. H., Cromer, K. R., Nelson, K. N., Kazuba, D., Justement,L., & Murphy, D. L. (2004). Diagnostic interview assessed neuropsychiatric disorder comorbidity in 334 individuals with obsessive–compulsive disorder.*Depression and Anxiety*,19,163–173.
56. Pinto, A., Mancebo, M. C., Eisen, J. L., Pagano, M. E., & Rasmussen,S. A. (2006). The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study: Clinical features and symptoms of the sample at intake. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 703–711
57. Cederlöf, M., Thornton, L. M., Baker, J., Lichtenstein, P., Larsson,H., Ruck, C.,...Mataix-Cols, D. (2015). Etiological overlap between obsessive–compulsive disorder and anorexia

nervosa : A longitudinal cohort, multigenerational family and twin study. *World Psychiatry*,14, 333–338.

58. Mas, S., Plana, M. T., Castro-Fornieles, J., Gassó, P., Lafuente, A., Moreno, E., Lazaro, L. (2013). Common genetic background in anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder: Preliminary results from an association study. *Journal of Psychiatric Research*, 47,747–754

59. Parent M, Parent A. Single-Axon Tracing and Three-Dimensional Reconstruction of Centre Median-Parafascicular Thalamic Neurons in Primates. *The Journal of Comparative Neurology* 481, n^o 1 (3 janvier 2005): 127- 44.

60. Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunculo pontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family?. *Trends Neurosci.* 2004;27(10):585-588

61. Anton J.M. Loonen, Svetlana A. Ivanova, Circuits regulating pleasure and happiness : evolution and role in mental disorders, *Acta Neuropsychiatrica*, Volume 30, Numéro 1, Février 2018, pp.29-42

62. Lucerna S, Salpietro FM, Alafaci C, Tomasello F. “In vivo atlas of deep brain structures with 3D reconstructions”, Springer, 2002

63. Yelnik, J. « Anatomie structurale et fonctionnelle des ganglions de la base ». *L'Encéphale* 32, n^o 2, Part 2 (1 avril 2006): 3- 9.

64. Koikegami H, Hirata Y, Oguma J, Studies on the paralimbic brain structures. *Psychiatry Clin Neurosci* 1967;21:151–180.

65. Heimer L, Switzer RD, Van Hoesen GW, Ventral striatum and ventral pallidum: components of the motor system ?, *Trends Neurosciences* 1982;5:83–87.

66. Mavridis, Ioannis, Efstathios Boviatsis, et Sophia Anagnostopoulou. Anatomy of the Human Subthalamic Nucleus: A Combined Morphometric Study. *Anatomy Research International*, 2013

67. Zahm DS, Brog JS, On the significance of sub-territories in the ‘accumbens’ part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 1992;50:751– 767.

68. Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN, Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28k, *J Comp Neurol.* 1996 Feb 19;365(4):628-39.

69. Prensa L, Richard S, Parent A, Chemical anatomy of the human ventral striatum and adjacent basal forebrain structures, *J Comp Neurol*, 2003;460:345–367.

70. Marwan N. Baliki, Ali Mansour, Alex T. Baria, Lejian Huang, Sara E. Berger, Howard L.Fields, and A. Vania Apkarian, Parceling Human Accumbens into Putative Core and Shell Dissociates Encoding of Values for Reward and Pain, *J Neurosci.* 2013 Oct 9; 33(41): 16383–16393.

71. Ahsan RL, et al: Volumes, spatial extents and a probabilistic atlas of the human basal ganglia and thalamus. *Neuroimage* 2007; 38: 261–270.
72. Brabec J, Kraseny J, Petrovicky P : Volumetry of striatum and pallidum in man – anatomy, cytoarchitecture, connections, MRI and aging. *Sb Lek* 2003; 104: 13–65.
73. Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S: Stereotactic anatomy of the human nucleus accumbens: from applied mathematics to microsurgical accuracy. *Surg Radiol Anat* 2011;33: 583–594.
74. Sazdanović, Maja, Predrag Sazdanović, Ivana Zivanović-Macuzić, Vladimir Jakovljević, Dejan Jeremić, Amir Peljto, et Jovo Tosevski. « Neurons of Human Nucleus Accumbens » *Vojnosanitetski Pregled* 68, n^o 8 (août 2011): 655- 60.
75. Deutch AY, Cameron DS: Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*, 1992; 46: 49–56.
76. Le Moine C, Bloch B: Expression of the D3 dopamine receptor in peptidergic neurons of the nucleus accumbens: comparison with the D1 and D2 dopamine receptors. *Neuroscience* 1996; 73: 131–143.
77. Voorn P, Gerfen CR, Groenewegen HJ: Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calcium-binding protein. *J Comp Neurol* 1989; 289: 189–201.
78. Prager E, Plotkin J. Compartmental function and modulation of the striatum. *Journal of Neuroscience* 2019
79. Crittenden, J. R. and Graybiel, A. M. (2011) Basal Ganglia disorders associated with imbalances in the striatal striosome and matrix compartments *Front. Neuroanat.* 5, 59
80. Katherine R. Brimblecombe and Stephanie J. Cragg. The Striosome and Matrix Compartments of the Striatum: A Path through the Labyrinth from Neurochemistry toward Function. *ACS Chemical Neuroscience* 2017 8 (2), 235-242
81. Nicola SM: The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191: 521–550.
82. Brodmann K, Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde, Leipzig, Johann Ambrosius Bart, 1909
83. Petrides, M., Tomaiuolo, F., Yeterian, E. H., & Pandya, D. N. (2012). The prefrontal cortex: Comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex*, 48(1), 46–57
84. Carmichael, S. T., et J. L. Price. « Architectonic Subdivision of the Orbital and Medial Prefrontal Cortex in the Macaque Monkey ». *The Journal of Comparative Neurology* 346, no 3 (15 août 1994): 366- 402.
85. Elliot R, Dola RJ, Frith CD. Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex.* 2000;10(3):308-317.

86. Fellows LK, Farah MJ. Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cereb Cortex*. 2005;15(1): 58-63.
87. Walton ME, Devlin JT, Rushworth MF. Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2004;7(11): 1259-1265.
88. Wallis Jonathan D, Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making, *Annual review of neurosciences*, 2007, 30: 31-56.
89. Cavada C, Company T, Tejedor J, Cruz-Rizzolo RJ, Reinoso-Suarez F. 2000. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cereb Cortex* 10:220–42
90. Carmichael ST, Price JL. 1995a. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*363:615–41
91. Carmichael ST, Price JL. 1995b. Sensory and premotor connections of the orbital and medialprefrontal cortex of macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*363:642–64
92. Ongur D, An X, Price JL. 1998. Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 401:480–50
93. Rudebeck, Peter H., et Erin L. Rich. « Orbitofrontal Cortex ». *Current Biology: CB* 28, n^o 18 (24 2018): R1083- 88.
94. Haber SN, Knutson B (2010): The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35: 4–26
95. Gorelova N, Yang CR (1997) ; The course of neural projection from the prefrontal cortex to the nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience* 1997, 76:689-706
96. Montaron MF, Deniau JM, Menetrey A, Glowinski J, Thierry AM (1996). Prefrontal cortex inputs of the nucleus accumbens-nigrothalamic circuit. *Neuroscience* 1996, 71:371-382
97. Ferry AT, Ongür D, An X, Price JL (2000). Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys : evidence for an organization related to prefrontal networks. *J Comp Neurol* 2000; 425:447-4
98. Climo LH, Anorexia nervosa associated with hypothalamic tumor : the search for clinical-pathological correlations, *Psychiatric Journal Univ Ott*, 1982; 7: 20-25
99. McClean P & Redmond AO, Hypothalamic tumor presenting as anorexia nervosa, *Ulster Med J*, 1988 ; 57 : 224-227
100. Peyron C, Tighe DK, Van den Pol & al; Neurons containing orexin project to multiple neuronal systems, *Journal of Neurosciences*, 1998; 18 : 9996-1015
101. Cohen P, Zhao C, Cai X & al, Selective deletion of leptin receptor in neurons lead to obesity, *Journal Clin Invest*, 2001; 108 : 1113-1121
102. Averbek BB, Lehman J, Jacobson M, Haber SN. Estimates of projection overlap and zones of convergence within frontal-striatal circuits. *J Neurosci* 2014;34:9497e505.

103. Haynes WI, Haber SN. The organization of prefrontal- subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for basal ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 2013;33:4804e14.
104. Kalivas PW, Volkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*. 2005 Mar 3; 45(5):647-50.
105. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. Carlezon WA Jr, Thomas MJ *Neuropharmacology*. 2009; 56 Suppl 1():122-32.
106. S.N. Haber, Chapter 1 - Anatomy and Connectivity of the Reward Circuit, Decision Neuroscience, Academic Press, 2017, Pages 3-19, ISBN 9780128053089
107. Sebastien Bouret, Barry J. Richmond. Ventromedial and Orbital Prefrontal Neurons Differentially Encode Internally and Externally Driven Motivational Values in Monkeys. *Journal of Neuroscience* 23 June 2010, 30 (25) 8591-8601
108. Roesch MR, Olson CR. Neuronal activity related to reward value and motivation in primate frontal cortex. *Science* 2004; 304:307e10.
109. Sescousse G, Redoute J, Dreher JC. The architecture of reward value coding in the human orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 2010;30:13095e104.
120. Behrens TE, Hunt LT, Woolrich MW, Rushworth MF. Associative learning of social value. *Nature* 2008;456:245e9.
111. Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:417e24.
112. Alexander WH, Brown JW. Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nat Neurosci* 2011;14:1338e44.
113. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(1): 105–35.
114. Carmichael ST, Price JL. Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1996;371:179e207.
115. Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, Voorn P: Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:49–63.
116. Lynd-Balta E, Haber SN. The organization of midbrain projections to the striatum in the primate: sensorimotor- related striatum versus ventral striatum. *Neuroscience* 1994;59: 625e40.
117. Power JD, Schlaggar BL, Lessov-Schlaggar CN, Petersen SE. Evidence for hubs in human functional brain networks. *Neuron* 2013;79:798e813.
118. Berridge KC & Kringelback ML, Pleasure systems in the brain, *Neuron*, 2015 ; 86 : 646-664

119. Sesack SR, Grace AA. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):27-47.
120. Van Kuyck K, et al : Behavioural and physiological effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens: a review. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97:375–391.
121. Groenewegen HJ, Russchen FT: Organization of the efferent projections of the nucleus accumbens to pallidal, hypothalamic, and mesencephalic structures: a tracing and immunohistochemical study in the cat. *J Comp Neurol* 1984;223:347–367.
122. Albin, R. L., Young, A. B., and Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 12, 366–375.
123. Kincaid, A. E., and Wilson, C. J. (1996). Corticostriatal innervation of the patch and matrix in the rat neostriatum. *J. Comp. Neurol*. 374, 578–592.
124. Deutch AY, Cameron DS: Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience* 1992;46:49–56.
125. Heimer L, Zahm DS, Churchill L, Kalivas PW, Wohltmann C: Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 1991;41:89–125.
126. The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system?
Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV *Prog Brain Res*. 1996; 107():485-511
127. Dopamine, learning and motivation. Wise RA. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Jun; 5(6):483-94.
128. Roberts MD, et al: Dopamine D1 receptor modulation in nucleus accumbens lowers voluntary wheel running in rats bred to run high distances. *Physiol Behav* 2012;105:661–668.
129. Everitt BJ, Morris KA, O'Brien A, Robbins TW: The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience* 1991;42:1–18.
130. McCullough LD, Sokolowski JD, Salamone JD: A neurochemical and behavioral investigation of the involvement of nucleus accumbens dopamine in instrumental avoidance. *Neuroscience* 1993;52:919–925.
131. Basar K, et al: Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol* 2010;92:533–557.
132. Kuhnen CM, Knutson B: The neural basis of financial risk taking. *Neuron* 2005;47:763–770
133. Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ: Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav* 2005;86:773–795.
134. Lawrence NS, Hinton EC, Parkinson JA, Lawrence AD: Nucleus accumbens response to food cues predicts subsequent snack consumption in women and increased body mass index in those with reduced self-control. *Neuroimage* 2012;63:415–422.
135. Platek SM, Singh D : Optimal waist-to-hip ratios in women activate neural reward centers in men. *PLoS One* 2010;5:e9042.

136. Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR: Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci* 2001; 21:2793–2798.
137. Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN: Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron* 2008;59:1037–1050.
138. Sellings LH, Clarke PB. Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and core. *J Neurosci*. 2003 Jul 16; 23(15): 6295-303.
139. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev*. 2007 Nov; 56(1): 27-78.
140. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. Kalivas PW, McFarland K *Psychopharmacology* (Berl). 2003 Jul; 168(1-2):44-56.
141. Drug addiction and the memory systems of the brain. Robbins TW, Ersche KD, Everitt BJ. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Oct; 1141():1-21.
142. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;36:241e63.
143. Dommett E, Coizet V, Blaha CD, Martindale J, Lefebvre V, Walton N, et al. How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science* 2005;307:1476e9.
144. McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G & al, Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards, *Science*, 2004; 306 : 503-507
145. Pasupathy A, Miller EK. Different time courses of learning- related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature* 2005;433:873e6.
146. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005;8:1481e9.
147. Alcaro A, Huber R, Panksepp J. Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuro ethological perspective. *Brain Res Rev*. 2007 Dec;56(2):283-321.
148. Volker Arnd Coenen, Lena Valerie Schumacher, Christoph Kaller, Thomas Eduard Schlaepfer, Peter Christoph Reinacher, Karl Egger, Horst Urbach, Marco Reisert. The anatomy of the human medial forebrain bundle: Ventral tegmental area connections to reward-associated subcortical and frontal lobe regions, *NeuroImage: Clinical*, Volume 18, 2018, Pages 770-783
149. Wierenga, C. E. , Ely, A. , Bischoff-Grethe, A. , Bailer, U. F. , Simmons, A. N. , & Kaye, W. H. (2014). Are extremes of consumption in eating disorders related to an altered balance between reward and inhibition ? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 410.
150. Kaye, W. H. , Wierenga, C. E. , Bailer, U. F. , Simmons, A. N. , & Bischoff-Grethe, A. (2013). Nothing tastes as good as skinny feels: The neurobiology of anorexia nervosa. *Trends in Neuroscience*, 36, 110–120

151. Steinglass, J. E. , & Walsh, B. T. (2016). Neurobiological model of the persistence of anorexia nervosa. *Journal of Eating Disorders*, 4, 19
152. Walsh, B. T. (2013). The enigmatic persistence of anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 170, 477–484.
153. Stahl's Essential Psychopharmacology, 4ème édition, Cambridge University Press, 2013
154. Kaye WH, Berrettini WH, Gwirtsman HE, Gold PW, George DT, Jimerson DC, Ebert MH. Contribution of CNS neuropeptide (NPY, CRH, and beta-endorphin) alterations to psychophysiological abnormalities in anorexia nervosa. *Psychopharmacol Bull.* 1989; 25(3): 433-8.
155. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman VK, Fudge J, May JC, Mazurkewicz L, Frank GK, Bailer UF, Fischer L, Nguyen V, Carter C, Putnam K, Kaye WH. Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2007 Dec; 164(12):1842-9.
156. Fladung AK, Grön G, Grammer K, Herrnberger B, Schilly E, Grasteit S, Wolf RC, Walter H, von Wietersheim J. A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system. *Am J Psychiatry.* 2010 Feb; 167(2):206-12.
157. Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Drevets W, Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Wagner A, Hoge J, Ziolko S, Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [11 C] raclopride. *Biol Psychiatry* 2005; 58:908– 912.
158. Holsen, L. M. , Lawson, E. A. , Blum, J. , Ko, E. , Makris, N. , Fazeli, P. K. , ... Goldstein, J. M. (2012). Food motivation circuitry hypoactivation related to hedonic and nonhedonic aspects of hunger and satiety in women with active anorexia nervosa and weight-restored women with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 37, 322–332
159. Redgrave, G. W. , Bakker, A. , Bello, N. T. , Caffo, B. S. , Coughlin, J. W. , Guarda, A. S., Moran, T. H. (2008). Differential brain activation in anorexia nervosa to fat and thin words during a stroop task. *Neuroreport*, 19, 1181–1185.
160. Titova OE, Hjorth OC, Schioth HB, Brooks SJ, Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: A meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry* 2013; 13:110.
161. Godier, L. R. , de Wit, S. , Pinto, A. , Steinglass, J. E. , Greene, A. L. , Scaife, J. , ... Park, R. J. (2016). An investigation of habit learning in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 244, 214–222.
162. Berner LA, Brown TA, Lavender JM, Lopez E, Wierenga CE, Kaye WH. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;497:110320. doi:10.1016/j.mce.2018.10.018

163. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One*. 2009 Sep 23; 4(9):e7125.
164. Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M, Fetissov S, Godart N, Melchior J. C., Ramoz N, Rovere-Jovene C, Tolle V, Viltart O, & Epelbaum J. (2016). New Insights in Anorexia Nervosa. *Frontiers in neuroscience*, 10, 256.
165. Alves-Pinto, A., Rus, O. G., Reess, T. J., Wohlschläger, A., Wagner, G., Berberich, G., & Koch, K. (2019). Altered reward-related effective connectivity in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 44(6), 395–406
166. Koch K, Reeß TJ, Rus OG, et al. Increased Default Mode Network Connectivity in Obsessive-Compulsive Disorder During Reward Processing. *Front Psychiatry*. 2018;9:254
167. Kaufmann, C., Beucke, J. C., Preuß, F., Endrass, T., Schlagenhauf, F., Heinz, A., Juckel, G., & Kathmann, N. (2013). Medial prefrontal brain activation to anticipated reward and loss in obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage. Clinical*, 2, 212–220.
168. Martijn Figee, Matthijs Vink, Femke de Geus, Nienke Vulink, Dick Veltman, Herman Westenberg and Damiaan Denys. Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 2011, 69(9), 867–74
169. Jung WH, Kang DH, Han JY, et al. Aberrant ventral striatal responses during incentive processing in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(5):376-386
170. Marsh R, Tau GZ, Wang Z. Reward-based spatial learning in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172(4):383-392
171. Jung WH, Kang DH, Kim E, Shin KS, Jang JH, Kwon JS. Abnormal corticostriatal-limbic functional connectivity in obsessive-compulsive disorder during reward processing and resting-state. *Neuroimage Clin*. 2013;3:27-38
172. Denys D, Mantione M, Figee M, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10): 1061-1068.
173. Piras F, Piras F, Chiapponi C, Girardi P, Caltagirone C, Spalletta G. Widespread structural brain changes in OCD: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex*. 2015;62:89-108
174. Meaghan Creed. Current and emerging neuromodulation therapies for addiction: insight from pre-clinical studies. *Current Opinion in Neurobiology*, Volume 49, 2018, Pages 168-174
175. Denis Le Bihan, « Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI », *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, no 6, juin 2003, p. 469–480

176. IRM de diffusion cérébrale / Principes théoriques et applications avancées, 28/11/2016, Marseille, C. Poupon
177. M. Descoteaux, C. Poupon. Diffusion-Weighted MRI, Editor(s): Anders Brahme, Comprehensive Biomedical Physics, Elsevier, 2014, Pages 81-97, ISBN 9780444536334
178. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H, Diffusion tensor imaging: concepts and applications ; *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):534-46
179. Basser, P. J., Mattiello, J., & Le Bihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1), 259–267
180. Sundgren, P. C., Dong, Q., Gomez- Hassan, D., Mukherji, S. K., Maly, P., and Welsh, R. (2004). Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology* 46, 339–350.
181. Mori, S., and Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 51, 527–539.
182. Guillemin R, Menuel C, Vallée JN, Chiras J. Diffusion tensor imaging: principles and applications. *Neurologie.com* 2010 ; 2 (4) : 100-4
183. White, T., Nelson, M., and Lim, K. O. (2008). Diffusion tensor imaging in psychiatric disorders. *Top. Magn. Reson. Imaging* 19, 97–109.
184. Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., and Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 17, 1429–1436.
185. Behrens, T.E.J., Johansen Berg, H., Jbabdi, S., Rushworth, M.F.S., Woolrich, M.W., 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *NeuroImage* 34, 144–155
186. Jeurissen, B., Tournier, J.-D., Dhollander, T., Connelly, A., & Sijbers, J. (2014). Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *NeuroImage*, 103, 411–426.
187. Tournier, J.-D., Calamante, F., Gadian, D. G., & Connelly, A. (2004). Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3), 1176–1185.
188. Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4), 1459–1472.
189. Dell'Acqua, F, Tournier, JD. Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why? *NMR in Biomedicine*. 2019; 32:e3945
190. Auriat, A. M., Borich, M. R., Snow, N. J., Wadden, K. P., & Boyd, L. A. (2015). Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke. *NeuroImage. Clinical*, 7, 771–781.

191. Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.-D., Jones, D. K., & Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2747–2766
192. Farquharson et al. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *J. Neurosurg.* 2013, 118: 1367–1377.
193. Mormina et al. MRI Tractography of Corticospinal Tract and Arcuate Fasciculus in High-Grade Gliomas Performed by Constrained Spherical Deconvolution: Qualitative and Quantitative Analysis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2015, 36: 1853–1858.
194. Sarwar, T, Ramamohanarao, K, Zalesky, A. Mapping connectomes with diffusion MRI: deterministic or probabilistic tractography?. *Magn Reson Med.* 2019; 81: 1368– 1384.
195. Descoteaux M, Deriche R, Knosche T, Anwander A. Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009;28:269–286.
196. Jones DK. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex* 2008;44:936–952
197. Jones DK. Challenges and limitations of quantifying brain connectivity in vivo with diffusion MRI. *Imaging Med.* 2010;2:341–355
198. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview : Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.
199. Beck A.T., Beamesderfer A. Assessment of Depression : The Depression Inventory. Psychological Measurements in Psychopharmacology. *Mod. Probl. in Pharmacopsychiatry*, 7, 151-159, ed. P. PICHOT, Paris, Karger, Basel, 1974.
200. Goodman W, Price H, Rasmussen S, Mazure C, Fleishmann R, Hill C, Heninger G, Charney D. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS). Part I. Development, use and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989, 46, 1006-1011.
201. Goodman W, Price H, Rasmussen S, Mazure C, Delgado P, Heninger G, Charney D. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS). Part II. Validity. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989, 46, 1012-1016.
202. Bellace, D. L., Tesser, R., Berthod, S., Wisotzke, K., Crosby, R. D., Crow, S. J., Engel, S. G., Le Grange, D., Mitchell, J. E., Peterson, C. B., Simonich, H. K., Wonderlich, S. A., & Halmi, K. A. (2012). The Yale-Brown-Cornell eating disorders scale self-report questionnaire: a new, efficient tool for clinicians and researchers. *The International journal of eating disorders*, 45(7), 856–860.
203. Luck AJ, Morgan JF, Reid F, et al. The SCOFF questionnaire and clinical interview for eating disorders in general practice: comparative study. *BMJ.* 2002;325(7367):755-756.

204. M. Jenkinson, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, M.W. Woolrich, S.M. Smith. FSL. *NeuroImage*, 62:782-90, 2012
205. Patenaude, B., Smith, S.M., Kennedy, D., and Jenkinson M. A Bayesian Model of Shape and Appearance for Subcortical Brain. *NeuroImage*, 56(3):907-922, 2011.
206. Benoît Scherrer. Segmentation des tissus et structures sur les IRM cérébrales : agents markoviens locaux coopératifs et formulation bayésienne.. Modélisation et simulation. Institut National Poly-technique de Grenoble - INPG, 2008.
207. Garyfallidis, E., M. Brett, B. Amirbekian, A. Rokem, S. Van Der Walt, M. Descoteaux, and I. Nimmo-Smith. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in Neuroinformatics*, 1-18, 2014.
208. S.M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3): 143-155, November 2002.
209. M. Jenkinson, P.R. Bannister, J.M. Brady, and S.M. Smith. Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2):825-841, 2002.
210. Jiook Cha, Jaime S. Ide, F. Dubois Bowman, Helen B. Simpson, Jonathan Posner, and Joanna E. Steinglass, Abnormal Reward Circuitry in Anorexia Nervosa: A Longitudinal, Multimodal MRI Study, *Hum Brain Mapp*. 2016 Nov;37(11):3835-3846.
211. Ikuta T, Del Arco A, Karlsgodt KH. White matter integrity in the fronto-striatal accumbofrontal tract predicts impulsivity. *Brain Imaging Behav*. 2018 Oct;12(5):1524-1528.
212. Uy JP, Galván A. Individual differences in accumbofrontal tract integrity relate to risky decisions under stress in adolescents and adults. *Dev Cogn Neurosci*. 2020 Sep 8;45:100859.
213. Baldermann JC, Melzer C, Zapf A, Kohl S, Timmermann L, Tittgemeyer M, Huys D, Visser-Vandewalle V, Kühn AA, Horn A, Kuhn J. Connectivity Profile Predictive of Effective Deep Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2019
214. Calabrese E. Diffusion Tractography in Deep Brain Stimulation Surgery: A Review. *Front Neuroanat*. 2016;10:45.

VIII. ANNEXES

Annexe 1. Critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion des sujets de l'étude

	Volontaires saines	Patientes anorexiques	Patientes TOCs
Critères d'inclusion communs	Sexe féminin Âge compris entre 18 et 65 ans Affiliation à un régime de sécurité sociale Sujets libres de donner leur consentement libre et éclairé écrit		
Critères d'inclusion spécifiques au sous-groupe	Poids normal en regard du poids attendu pour l'âge et pour la taille	Poids bas (< 85 % du poids attendu pour l'âge et la taille) Peur de prendre du poids ou de devenir gros Distorsion de l'image corporelle (dysmorphophobie) Aménorrhée depuis plus de 3 mois	Présence d'obsessions et/ou de compulsions, entraînant une souffrance cliniquement significative (perte d'au moins une heure par jour) ou une altération au niveau social TOC homogène en obsession et en compulsion Poids normal en regard du poids attendu pour l'âge et pour la taille
Critères de non-inclusion communs	Sexe masculin Âge < 18 ans ou > 65 ans Grossesse en cours Absence de signature du consentement libre et éclairé Patiente sous tutelle ou curatelle Patiente non affiliée à un régime de sécurité sociale Traitement en cours par rTMS Pathologies intercurrentes somatiques (neurologiques, cardiologiques ...) Retard mental (WAIS-IV QI <70) Aménorrhée primaire Contre-indication absolue ou relative à la réalisation d'un examen IRM sans injection de produit de contraste Pathologie psychotique ancienne ou intercurrente Participation à un autre protocole de recherche		
Critères de non-inclusion spécifiques au sous-groupe	Pathologie psychiatrique ancienne ou intercurrente (dont anorexie mentale et TOCs) Poids trop haut ou trop bas en regard du poids normal attendu pour l'âge et pour la taille Traitement par antidépresseur ou anxiolytique		Poids trop haut ou trop bas en regard du poids normal attendu pour l'âge et pour la taille
Critères d'exclusion	Apparition entre la visite d'inclusion et la réalisation de l'examen d'IRM de critères rendant la poursuite de l'étude impossible (pathologie somatique récente, contre-indication récente à l'IRM) Problème lors de la réalisation de l'examen d'IRM contre-indiquant la reprise immédiate de l'examen (crise d'angoisse, perte de connaissance ...) Anomalie structurelle encéphalique rendant l'analyse des données d'acquisition impossible		

Annexes 2. Autorisation initiale du CPP et autorisations de prolongation

CPP Sud-Est III

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES

DIRECTION RECHERCHE

SECRETARIAT

Mme Elisabeth VERCHERAND

Groupement Hospitalier Est
Bâtiment Pinel
59 Boulevard Pinel
69 500 BRON

+33 4 27 85 62 45
Ligne interne H.C.L. : 35 62 45
+33 4 27 85 80 85
cprpsest3@gmail.com
elisabeth.vercherand@chu-lyon.fr

22 MARS 2018

C.H.U. de POITIERS

MONSIEUR HAROLD ASTRE
DIRECTION DE LA RECHERCHE
ET DE L'INNOVATION
CHU DE POITIERS
2 RUE DE LA MILETRIE - CS90577
86021 POITIERS CEDEX

DOSSIER SUIVI PAR MADAME FANNY ABRIAT

BUREAU

Président
Pr François CHAPIUS

Vice-Présidente
Mme Vanessa VITTE

Secrétaire Général
Dr Dominique SAPPEY-MARINIER
Mme Elodie CAMIER-LEMOINE

Trésorier
Dr Marianne MAYNARD-MUET
Mme Isabelle DELFOUR (adjointe)

MEMBRES

Mme Sonia BENKHELIFA
Mme Elodie CAMIER-LEMOINE
M. Lucio CAMPANILE
Pr François CHAPIUS
Pr Christian COLLOMBEL
Mme Evelyne DECULLIER
Dr Humbert DE FREMINVILLE
Mme Isabelle DELFOUR
Mme Fabienne DOIRET
Pr Sylvie DI FILIPPO
Mme Alexandra FAMERY
Mme Marianne GRILOU SAVOIE
Dr Audrey JANOLY-DUMENIL
M. Jean-Marie JOURNET
Mme Mireille LIOTARD GAZQUEZ
Dr Marianne MAYNARD-MUET
Mme Christel MOLLARD
Dr Sabine MOUCHET-MAGES
Mme Hélène ROMANO
Dr Dominique SAPPEY-MARINIER
Mme Isabelle SAUTEREL
M. Noémie TERRAIN
Dr Michel VINCENT
Mme Vanessa VITTE
Pr Luc ZIMMER

(V) janvier 2018

CPP 2018- 011 B COURRIER N° 2		
Numéro d'enregistrement de l'essai auprès du CPP : 2018- 011 B		
Numéro EudraCT (ou ISRCTN, le cas échéant) : 2018-A00006-49		
Numéro de référence interne du demandeur : Accumbens		
Titre complet de l'essai clinique : « Etude en IRM multi-modale du faisceau accumbo-frontal dans l'anorexie mentale et les troubles obsessionnels compulsifs: recherche de modifications structurales et fonctionnelles des différentes afférences entre le cortex orbito-frontal et les subdivisions théoriques du noyau accumbens ».		
Investigateur coordonnateur : Professeur Benoît BATAILLE Promoteur : CHU de Poitiers		
Date de réception de la demande : (cf liste des pièces transmises ci jointes) 23 janvier 2018	Date de la demande d'informations complémentaires : 06 février 2018	Refus d'autorisation / avis défavorable : ☐ oui ☒ non Si oui, date :
Date du début de la procédure : 23 janvier 2018	Date de réception de la réponse du promoteur suite à la demande d'informations complémentaires formulée par le Comité : 12 mars 2018	Autorisation / avis favorable : ☒ oui ☐ non Si oui, date : 13 mars 2018
Avis formulé par le CPP le 13 mars 2018		
Au vu des compléments apportés répondant à ses remarques du 06 février 2018, Au vu des documents transmis le 12 mars 2018, à savoir : - courrier de réponse (daté du 21.02.18), - courrier justificatif du Professeur Benoît BATAILLE (daté du 14.02.18), - formulaire de demande d'avis (daté du 21.02.18), - document additionnel (daté du 21.02.18), - protocole (version 2 du 19.02.18), - tableau comparatif des modifications apportées au protocole, - résumé (version 2 du 19.02.18), - document d'information et consentement - patiente (version 2 du 19.02.18),		

2018- 011 B/2' 13/03/2018 1/2

- document d'information et consentement - volontaires (version 2 du 19.02.18),

- liste des centres et investigateurs participants (version 2 du 21.02.18),

- certifications vitales du Docteur Chloé HARESCA-GHEORGHEV, Et ainsi qu'il a été convenu en séance du 06 février 2018,

Le Comité émet son avis favorable à la réalisation de cette étude après avoir vérifié ses conditions de validité telles qu'elles sont prévues à l'article L. 1123-7 du Code de la Santé Publique.

Le Comité sous réserve que conformément au Livre I, Titre II et III du Code de la Santé Publique régissant les recherches biomédicales, toute modification substantielle du protocole devra faire l'objet d'une demande d'avis complémentaire après de sa mise à jour. Par ailleurs, le Comité sollicite pour son information les données de suivi du rapport final qui sera rédigé à l'issue de cette étude.

Date : 03 mars 2018	Pour le Comité, Le Président, Professeur François CHAPIUS <i>François Chapius</i>
------------------------	---

L.1 :
- Utiliser les pièces transmises dans le cadre de la procédure.
- Utiliser les membres du Comité présents lors de la séance de travail.
- Composition du Comité Sud-Est III.

2018- 011 B/2' 13/03/2018 2/2

Groupement Hospitalier Est
Bâtiment Pinel - CPP Sud-Est III
59 Boulevard Pinel -
F-69500 BRON
Tél : 04 27 85 62 45

CPP Sud-Est III

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES

SECRETARIAT

Mme Elisabeth VERGERARD

Groupe Hospitalier Est
Bâtiment Pascal
39 Boulevard Paul
49 000 SFRON

+33 4 27 85 62 45
Ligne Interne R.C.L. : 39 42 40

+33 4 27 85 62 45
eppv@chgep.fr
elise.vergerard@chgep.fr

MONSIEUR HAROLD ASTRE
DIRECTION DE LA RECHERCHE
ET DE L'INNOVATION
CHU DE POTTERS
2 RUE DE LA METIERE - CROISSET
86021 POTTERS CEDEX

DOCTEUR JUVY-FABRIS-ADAMIE FANNY ABELAT

BUREAU

Président

M. François CHAPUIS

Vice-Président

Mme Mirella LOSTARD-GAZQUEZ

Secrétaire Général

Dr Dominique SAPPET-MARTINON

Traitement

M. Nadia TERTREAN

MEMBRES

Dr Alain AUBRY

Mme Inès BERNARDINI

Mme Marie CAHILLON-LEMOINE

M. Lucie CHAPUIS

M. François CHAPUIS

Mme Emeline GUYILLON

Mme Isabelle DELFOUR

Dr Mathieu DE PRADYVILLE

Mme Fabienne DORSET

Mme Alexandra FARRER

Dr Marcel GARRIGOU-GRANDECOLO

M. Alexandre GONNAN

Mme Marina GREGO-SAPPEE

Dr Audrey JAKOBY-DUMENIL

M. Jean-Marie JOURNET

Dr Fabrice LE BARS

Mme Mirella LOSTARD-GAZQUEZ

Dr Marianne MAYNARD-MUSET

Mme Christèle MOLLARD

Dr Sabine MOCCHET-MADES

Dr Nadia PORTERAN

Mme Hélène ROMANO

Dr Dominique SAPPET-MARTINON

Mme Isabelle SAUTEREL

M. Nadia TERTREAN

Dr Michel VINCENT

M. Jean-Charles VILLERON

(26/06/2019)

N° d'inscription de l'essai CNRIPH : 18.08.22.81717		
N° d'inscription de l'essai auprès du CPP : 2018-018 B		
N° d'essai (ou ISRCTN, le cas échéant) : 2018-100006-49		
N° de référence interne du demandeur : /accrue		
Titre complet de l'essai clinique : « Etude en IRM multi-modal du lien entre accumbens-frontal dans l'anxiété mentale et les troubles obsessionnels compulsifs : recherche de modifications structurales et fonctionnelles des différents afférences entre le cortex orbito-frontal et les subdivisions thalamiques du noyau accumbens ».		
Investigateur coordonnateur : Professeur Benoît BATAILLE		
Promoteur : CHU de Poitiers		
Date de réception de la demande d'avis complémentaire : 07 ^{er} février 2019	Date de la demande d'informations complémentaires : /	Refus d'autorisation / avis défavorable : ☐ oui ☒ non Si oui, date : /
Date de début de la procédure : 07 ^{er} février 2019	Date de réception de la réponse du promoteur : /	Autorisation / avis favorable : ☒ oui ☐ non Si oui, date : 12 février 2019
Actes complémentaires fournis par le CPP en séance du 12 février 2019 : PROJET : Modification substantielle n°2 prolongation de la période d'exclusion de 12 mois, soit une durée prévisionnelle d'exclusion de 21 mois et une durée d'étude de 22 mois. Document fourni : - courrier de demande d'avis (daté de 28.01.19),		

- courrier de demande d'autorisation (daté de 28.01.19), - protocole (version 4 de 28.01.19), - avis (version 1 de 28.01.19), - tableau présentant les modifications apportées au protocole.	
AVIS DU COMITÉ : FAVORABLE	
Date : 12 février 2019	Pour le Comité, Le Président, Professeur François CHAPUIS <i>F. Chapuis</i>

F.A. :

- Liste des membres du Comité présents lors de la séance du 12 février 2019.
- Composition du Comité de Protection des Personnes Sud-Est III.

2018-018 B/ 4 12/02/2019 2/2

Groupe Hospitalier Est
Bâtiment Pascal - CPP Sud-Est III
50 Boulevard Pascal
F-49000 SFRON
Tél : 04 27 85 62 45

CPP Sud-Est III COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES

SECRETARIAT

Mme Elisabeth VERCHERAND

Commissariat Hospitalier Est
Bâtiment Pinel
39 Boulevard Pinel
69100 BRON

Tél : +33 (0) 4 77 85 62 45

Ligne interne 02.4. - 33 45 45

Fax : +33 (0) 4 77 85 60 00

secretaire@cppsud-est.com

elise.vercherand@hopitalier-est.fr

MONSIEUR HAROLD ASTRE
DIRECTION DE LA RECHERCHE
ET DE L'INNOVATION
CHU DE POTIERES
2 RUE DE LA MILITRIE - CROISSY
86200 POTIERES-CEDEX

DOSSIER 2019-011-BU-CO-Est-Est- N°4

BUREAU

Président

M. François CHAMPUS

Vice-Président

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Secrétaire Général

Dr Dominique LAFITE (M-2020-01)

Treasury

Mme Michèle LAFITE

MEMBRES

Dr Alain GILBERT

Mme Anne BOUQUET (M-2020-01)

Mme Valérie BOUTAUD (M-2020-01)

M. Luc CHAMPUS

Dr François CHAMPUS

Dr Julie CHIFFOLEAU

Mme Sylvie DUCLOS (M-2020-01)

Dr Claude DUCLOS

Dr Hubert DE LAUNAY (M-2020-01)

Mme Valérie DUBREUIL

Mme Alexandra FABIEN

Dr Michel GILBERT (M-2020-01)

M. Nicolas GILBERT

Mme Marie GILBERT (M-2020-01)

Dr Audrey LAFITE (M-2020-01)

M. Michel LAFITE

M. Jean-Marc LAFITE

Dr Michel LAFITE

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Dr Michèle LAFITE (M-2020-01)

Dr Dominique LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Dr Jean LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

Mme Michèle LAFITE (M-2020-01)

CPP 2019-011-BU-CO-Est-Est- N°4		Demande d'avis complémentaire n°2	
Nombres d'enregistrement de l'avis CNRPS :		10.02.21.1177	
Nombres d'enregistrement de l'avis auprès du CPP :		2019-011-B	
Nombres Enlistés (en BICIN, le cas échéant) :		2019-00000-40	
Nombres de références internes du demandeur :		Aucune	
Titre complet de l'avis clinique :			
« Étude en IRM multi-modalité du faisceau acousto-optique dans l'analyse morphologique et les troubles observationnels compulsionnels : recherche de modifications structurales et fonctionnelles des différentes affections entre le cortex cingulaire et les subdivisions thalamiques du noyau accumbens ».			
Investigateur coordonnateur : Professeur Benoît BATAILLE			
Promoteur : CHU de Poitiers			
Date de réception de la demande d'avis complémentaire :	Date de la demande d'informations complémentaires :	Bref d'autorisation / avis définitif :	
25 février 2020	/	☒ oui ☐ non Si oui, date : / /	
Date de début de la procédure :	Date de réception de la réponse du promoteur :	Autorisation/avis définitif :	
25 février 2020	/	☒ oui ☐ non Si oui, date : / /	
Avis complémentaire formulé par le CPP en séance réunie du 20 mai 2020 : 0007 : Modification substantielle n°2 : - prolongation de la période d'inclusion de 10 mois, soit une durée prévisionnelle d'inclusion de 20 mois et une durée d'étude de 22 mois ; - ouverture d'un nouveau centre, le CHU d'Angoulême à Limoges dont l'investigateur principal est le Dr. Pierre SUGERAT.			
2019-011-BU-CO-Est-Est- N°4 10/02/2020 1/2			

Document(s) : - courrier de demande daté du 28.01.2019 ; - protocole version n°5 du 13.02.2020 ; - statut version n°6 du 13.02.2020 ; - note d'information et consentement des volontaires de Limoges version n°2 du 13.02.2020 ; - brochure de demande de modification substantielle ; - tableau comparatif T4-T5 ; - liste des centres et investigateurs associés version n°3 du 21.02.2020 et les CV ; - courrier justificatif du Dr BATAILLE daté du 12.02.2020 ; - attestation d'assurance	
Avis du Comité : FAVORABLE	
Date : 20 mai 2020	Pour le Comité, Le Président, Professeur François CHAMPUS  François CHAMPUS Commissariat Hospitalier Est Bâtiment Pinel 39 Boulevard Pinel 69100 BRON Tél : 04 77 85 62 45

E.E. : Liste des membres du Comité présents lors de la séance réunie du 20 mai 2020 ; Composition du Comité de Protection des Personnes Sud-Est II.

2019-011-BU-CO-Est-Est- N°4 10/02/2020 2/2



ACCUMBENS

NOTICE D'INFORMATION DE LA PATIENTE

***Etude en IRM multi-modale du faisceau accumbo-frontal dans
l'anorexie mentale et les troubles obsessionnels compulsifs :
recherche de modifications structurelles et fonctionnelles
entre le cortex orbito-frontal et les subdivisions théoriques
du noyau accumbens***

ACCUMBENS

N° ID-RCB : 2018-A00006-49

Madame,

Les services de Neurochirurgie et de Radiologie du CHU de Poitiers, et de Psychiatrie du CH Henri Laborit, conduisent actuellement une étude d'analyse en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) d'une partie du cerveau (faisceau cérébral) potentiellement impliqué dans l'anorexie mentale et les troubles obsessionnels compulsifs (TOCs).

C'est pourquoi, nous vous proposons de participer à cette recherche, dont le Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (2 rue de la Milétrie, CS90577, 86021 POITIERS - 05.49.44.33.89) est le promoteur.

Délai de réflexion

Le document d'information qui vous est remis va vous permettre de décider si vous souhaitez ou non prendre part à cette étude. Nous vous remercions de prendre le temps de lire attentivement ce qui suit. N'hésitez pas à demander, à tout moment dans l'étude, aux membres de l'équipe médicale toutes les explications qui vous paraîtront nécessaires.

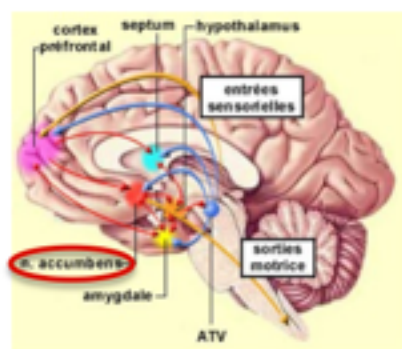
Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette étude, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Justification de l'étude

La compréhension du dysfonctionnement de l'organisme aboutissant à l'anorexie mentale ou aux troubles obsessionnels compulsifs (TOCs) représente aujourd'hui un enjeu majeur en vue de proposer des traitements plus efficaces de ces maladies.

Les données relatives à ces dysfonctionnements sont encore peu nombreuses, mais les récents progrès de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ont permis de mettre en évidence certaines modifications impliquant des structures spécifiques du cerveau.

Forts de l'expérience du CHU de Poitiers et de notre équipe dans la prise en charge d'autres pathologies psychiatriques, nous pensons qu'il pourrait exister des modifications d'une structure en particulier du cerveau, le faisceau accumbo-frontal, qui semble jouer un rôle dans les mécanismes aboutissant à l'anorexie mentale et aux TOCs.



L'objectif principal de cette étude sera de mesurer et de caractériser, via différentes séquences d'IRM, les éventuelles modifications pouvant survenir sur cette partie du cerveau, le faisceau accumbens-frontal, dans 3 groupes de patientes atteintes d'anorexie mentale, de troubles obsessionnels compulsifs, et de témoins (volontaire saine)..

Déroulement de l'étude

La participation et le déroulement de cette étude ne modifient en rien la prise en charge habituelle de votre pathologie, ni la prise de vos éventuels traitements. Il n'y a aucun impératif ou consigne particulière à suivre durant la durée de votre inclusion dans cette étude.

❖ Une visite d'inclusion

Cette visite aura lieu, lors d'une consultation, au moins une semaine après la remise de l'information, durant d'environ 1/2 heure à 3/4 d'heure.

Vous aurez :

- - un examen clinique de routine avec la mesure de votre taille et de votre poids,
- - une passation de quatre questionnaires sur votre pathologie,

A l'issue de cette visite, il vous sera proposé l'examen d'Imagerie par Résonance Magnétique dans un délai d'un mois.

❖ Passation de l'IRM

Cet examen aura lieu dans un délai d'un mois après la visite d'inclusion, dans le service de Radiologie-Imagerie du CHU de Poitiers.

Avant la réalisation de l'IRM, seront vérifiés vos résultats biologiques, l'absence de contre-indications à la passation de l'IRM. Une infirmière spécialisée vous expliquera en détail les modalités de l'examen (principe, risques, contraintes éventuelles : stress, inconfort ...).

L'IRM ou Imagerie par Résonance Magnétique, est une technique non irradiante basée sur le phénomène de résonance magnétique. Elle permet d'observer, en coupe et en 2 ou 3 dimensions, les tissus mous comme le cerveau. La durée de l'examen varie entre 30 minutes et 45 minutes. Vous vous allongerez sur le dos dans un « tunnel ». L'IRM est assez bruyante ce qui peut être inconfortable. Lors de cet examen, vous ne devez pas bouger et faire en sorte de respirer tranquillement. Nous vous injecterons aucun produit de contraste.

Bénéfices attendus

Cette étude doit permettre de caractériser les modifications survenant, lors de pathologies psychiatriques distinctes, sur une structure cérébrale impliquée dans les comportements alimentaires et la régulation des émotions.

Son principal bénéfice est d'essayer d'apporter de nouveaux éléments de compréhension sur les modifications du fonctionnement cérébral dans l'anorexie mentale et les TOCs, pour mieux comprendre ces pathologies invalidantes. Elle entend venir compléter les études déjà effectuées sur d'autres structures cérébrales, afin de dresser un « schéma » général des modifications à l'origine - ou conséquences - de ces pathologies.

A plus long terme, ce schéma général doit permettre de proposer des thérapeutiques innovantes dans la prise en charge de l'anorexie mentale et des TOCs (stimulation cérébrale profonde par exemple, déjà utilisée dans la maladie de Parkinson et les mouvements anormaux).

Risques potentiels

Les risques envisageables pour cette étude sont minimes. Ils sont principalement dus à l'acquisition IRM (risques inhérents à la réalisation de cet examen radiologique).

La stricte vérification des contre-indications absolues et relatives à la réalisation d'un IRM sera effectuée en amont, lors de la visite d'inclusion, et à nouveau juste avant la réalisation de l'acquisition.

Les précautions particulières liées à l'étude

- Précautions liées à la grossesse des femmes

Malgré l'absence de contre-indication absolue à l'Imagerie par Résonance Magnétique chez la femme enceinte, nous ne souhaitons pas réaliser d'IRM chez des patientes enceintes ou susceptibles de l'être. Par conséquent, si vous êtes enceinte, si vous désirez avoir un enfant, ou allaiter pendant la période de l'étude, votre participation ne pourra pas être retenue.

En cas de découverte d'une grossesse au cours de l'étude, vous devrez en avertir immédiatement le médecin-investigateur. Ceci mettra évidemment fin à votre participation à l'étude.

Participation volontaire

Votre participation à cette recherche sera de 1 mois pendant lequel vous ne pourrez participer à aucune autre recherche.

Celle-ci est tout à fait volontaire et n'entraînera aucun coût supplémentaire.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer. Vous êtes libre de changer d'avis à tout moment et de retirer votre consentement sans avoir à vous justifier. Votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de la prise en charge de votre maladie. Vos données recueillies pendant la recherche ne seront analysées que si vous nous donnez votre accord.

Si des informations nouvelles, pouvant remettre en cause votre accord de participation, apparaissaient en cours d'étude, votre médecin et vous en seriez immédiatement informés.

Votre médecin traitant pourra être informé de votre participation à l'étude sauf opposition de votre part.

Si vous souhaitez ne pas participer à cette étude, il vous sera proposé la prise en charge habituelle prodiguée dans votre cas.

De la même manière, si cette étude devait être arrêtée ou si votre participation devait être interrompue, vous bénéficierez des soins habituels et actuels prodigués dans votre cas et vos données relatives à la recherche seront analysées.

Vous êtes libre d'interrompre votre participation à tout moment.

Obtention d'informations complémentaires

Le Professeur BATAILLE Benoît (Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - Service de Neurochirurgie- 2 rue de la Milétrie-CS 90577- 86021 POITIERS Cedex) pourra répondre à tout moment à toutes vos questions concernant l'étude ACCUMBENS. Vous pourrez le joindre au numéro de téléphone suivant : 05.49.44.45.85

Confidentialité des données

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Poitiers et le Pr BATAILLE vous proposent de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre l'analyse des résultats de la recherche au regard de son objectif qui vous a été présenté.

Pour cela, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche et/ou aux personnes agissant pour son compte, dans des conditions assurant leur confidentialité, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel qui sont susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche.

A l'issue de l'étude, et à votre demande, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de la recherche mais également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Cadre Réglementaire

Cette recherche est conforme avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 (loi Jardé) relative aux recherches impliquant la personne humaine, et à la loi « informatique et liberté » du 06 janvier 1978 modifiée (textes disponibles sur le site <http://www.legifrance.gouv.fr>).

Assurance

Un contrat d'assurance n° 148163 a été souscrit par le promoteur de l'essai, le CHU de Poitiers, auprès de la compagnie d'assurance SHAM (18 rue Edouard Rochet-69372 LYON Cedex 08), pour couvrir les risques liés à cette recherche. Cette assurance couvre la responsabilité du promoteur d'une recherche biomédicale et celle de tout autre intervenant, en accord avec l'article L 1121-10 du Code de la Santé Publique. Seules les personnes bénéficiant d'un régime de sécurité sociale ou d'un régime assimilé seront autorisées à participer à cette étude.

Avis favorable CPP

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 (loi Jardé) relative aux recherches impliquant la personne humaine, le Comité de Protection des Personnes XXXX (CPP XXXXX) a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le xx/xx201x

Obtention du consentement

Après avoir lu ce document, et après avoir posé à votre médecin et aux membres de l'équipe médicale toutes les questions que vous souhaitez.

Si vous acceptez de participer à cette étude, l'investigateur recueillera votre consentement libre (sans contrainte), éclairé (en ayant eu des explications), exprès (vous avez exprimé votre accord à la participation à cette recherche), écrit, en remplissant le formulaire de consentement et en le datant et signant.

Il vous en donnera un exemplaire et gardera l'original.

Vous conserverez bien cette note d'information avec votre exemplaire de consentement daté et signé par l'investigateur et vous-même, justifiant de votre participation à l'étude.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT PATIENT

***Etude en IRM multi-modale du faisceau accumbo-frontal
dans l'anorexie mentale et les troubles obsessionnels
compulsifs : recherche de modifications structurelles et
fonctionnelles entre le cortex orbito-frontal et les
subdivisions théoriques du noyau accumbens***

ACCUMBENS

N° ID-RCB : 2018-A00006-49

Je certifie avoir lu et bien compris la notice d'information n° 1 du / / / 201 concernant l'étude « *Etude en IRM multi-modale du faisceau accumbo-frontal dans l'anorexie mentale et les troubles obsessionnels compulsifs : recherche de modifications structurelles et fonctionnelles entre le cortex orbito-frontal et les subdivisions théoriques du noyau accumbens* » dont le CHU de Poitiers (2 rue de la Milétrie, CS90577, 86021 POITIERS-05.49.44.33.89) se porte promoteur et dont l'investigateur principal/coordonnateur est le Pr BATAILLE Benoît (Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - Service de Neurochirurgie - 2 rue de la Milétrie - CS 90577- 86021 POITIERS Cedex téléphone : 05.49.44.45.85)

1. J'ai été informée de l'objectif de cette recherche, de la façon dont elle va être réalisée et de ce que ma participation va impliquer pour moi. J'ai obtenu toutes les réponses aux questions que j'ai posées. J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation à cette Recherche.

J'ai bien été informé(e) que ma participation à cette étude durera 1 mois, et que je ne pourrai participer à aucune autre recherche pendant la durée de l'étude

2. Je sais que le promoteur de l'étude a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société SHAM en cas de préjudice (numéro de contrat : 148163) conformément à la loi et je déclare sur l'honneur être affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

J'ai été informée que le Comité de Protection des Personnes Sud-Est III (CPP Sud-Est III) a donné un avis favorable à cette Recherche en date du xx/xx/201x .

3. J'accepte librement et volontairement de participer à cette Recherche et je suis parfaitement consciente que je peux retirer à tout moment mon consentement de participation sans avoir à me justifier, ni à engager ma responsabilité. Ceci n'entraînera aucune conséquence sur la qualité des soins qui me seront prodigués, ni dans les relations ultérieures avec mon médecin. Mon consentement ne décharge en rien le promoteur et les investigateurs de leurs responsabilités morales et légales et je conserve tous mes droits garantis par la loi. En cas de retrait de mon consentement, les données personnelles collectées et les éléments biologiques recueillis me concernant pourront être utilisés pour l'étude, sauf opposition écrite de ma part.

4. J'ai été informée que dans le cadre de la Recherche, un traitement informatique de mes données personnelles va être mis en œuvre par le Promoteur. Je sais qu'elles ne pourront être consultées que par l'investigateur et ses collaborateurs, par des personnes mandatées par le Promoteur et astreintes au secret professionnel et par des personnes mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires.

Selon la législation, cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » MR-001 et a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) par le référent CIL (Comité Informatique et Liberté) du CHU de Poitiers.

5. J'ai été informée que, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39), je dispose d'un droit d'accès qui s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la Recherche et qui connaît mon identité. Je dispose également d'un droit de rectification (article 40) et d'opposition (article 38) à la transmission de mes données auprès de ce même médecin, qui contactera le Promoteur de la Recherche.

6. J'ai été informé(e) de la possibilité d'accéder directement - ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix - à l'ensemble de mes données médicales en application des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès de mon médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité.

Ce consentement est fait en deux exemplaires : un m'est remis et un autre reste en possession de mon médecin.

CONSENTEMENT RELATIF A L'ETUDE

Patiente

(Nom, Prénom en majuscules) :

Née le ____ / ____ / ____

J'accepte librement et volontairement de participer à cette Recherche. Je conserverai un exemplaire de la lettre d'information et du formulaire de consentement dûment complétés et signés

Signature de la Patient e:
20 ____

Date : ____ / ____ /

Investigateur :

Nom, Prénom en majuscules :

Je confirme avoir expliqué la nature, le but et les effets prévisibles de l'étude au patient identifié ci-dessus.

Je déclare avoir personnellement recueilli le consentement de participation du patient à cette Recherche.

Je remets au patient une copie de son consentement daté et signé avec la notice d'information.

Signature de l'Investigateur :

Date : ____ / ____ / 20 ____

Au regard de la loi, seul un médecin ~~thésé~~ et inscrit au Conseil National de l'Ordre des médecins peut recueillir le consentement

Annexe 4. Aperçu de l'algorithme de traitement utilisé

```
main_accumbens.py
1 import os
2 from os.path import join as opj
3 import SimpleITK as sitk
4 import coloredlogs
5 import logging
6 import numpy as np
7
8 # Set up logger
9 logger = logging.getLogger(__name__)
10 coloredlogs.install(level='DEBUG')
11 logger.critical("Start - Pipeline Accumbens")
12
13 # Set up directories
14 result_dir = '/mnt/d/Projets/Accumbens/Results_Accumbens_prob'
15 data_dir = '/mnt/d/Projets/Accumbens/BIDS_Accumbens'
16
17 if not os.path.exists(result_dir):
18     os.makedirs(result_dir)
19
20 # on recupere la liste des subjects [sub-01, etc]
21 patientDirlist = os.listdir(data_dir)
22 logger.info("Step - Patient list")
23 for sub in patientDirlist:
24     if not os.path.isdir(os.path.join(data_dir, sub)):
25         patientDirlist.remove(sub)
26
27 print(patientDirlist)
28
29 for subject in patientDirlist:
30     logger.info("Begin - " + subject)
31     # Start the pipeline - Structural part
32     subject_dir = opj(data_dir, subject)
33     data_anat_dir = opj(subject_dir, 'anat')
34     data_dwi_dir = opj(subject_dir, 'dwi')
35
36     # look in directories if results dir are made into
37     result_subject_dir = opj(result_dir, subject)
38     if not os.path.exists(result_subject_dir):
39         os.makedirs(result_subject_dir)
40
41     result_anat_dir = opj(result_subject_dir, 'anat')
42     if not os.path.exists(result_anat_dir):
43         os.makedirs(result_anat_dir)
44
45     result_dwi_dir = opj(result_subject_dir, 'dwi')
46     if not os.path.exists(result_dwi_dir):
47         os.makedirs(result_dwi_dir)
48
49     t1_filename = opj(data_anat_dir, (subject + '_T1w.nii.gz'))
50
51     t1_bet_filename = opj(result_anat_dir, (subject + '_T1w_bet.nii.gz'))
52     t1reg_filename = opj(result_anat_dir, (subject + '_T1w_registered.nii.gz'))
53     regnat_filename = opj(result_anat_dir, 'transformation.atx')
54
55     dwi_filename = opj(data_dwi_dir, subject + '_dwi.nii.gz')
56     bvec_filename = opj(data_dwi_dir, subject + '_dwi.bvec')
57     bval_filename = opj(data_dwi_dir, subject + '_dwi.bval')
58
59     accu1_filename = opj(result_anat_dir, '-t_Accu_corr.nii.gz')
60     accu2_filename = opj(result_anat_dir, '-R_Accu_corr.nii.gz')
61
62     dtipeaks_filename = opj(result_dwi_dir, 'peaks.pams')
63
64     dtimask_filename = opj(result_dwi_dir, 'brain_mask.nii.gz')
65     dtimasked_filename = opj(result_dwi_dir, 'dwi_masked.nii.gz')
66     dtifa_filename = opj(result_dwi_dir, 'fa.nii.gz')
67     dtiseed_filename = opj(result_dwi_dir, 'seed.nii.gz')
68     trk_filename = opj(result_dwi_dir, 'tracks.trk')
69     trk_reg_filename = opj(result_dwi_dir, 'tracks_registered.trk')
70     volT2_filename = opj(result_dwi_dir, 'vol0000.nii.gz')
```

IX. SERMENT

RESUME

Introduction. Les troubles obsessionnels compulsifs (TOCs) et l'anorexie mentale sont deux pathologies psychiatriques graves qui partagent un substrat physiopathologique commun. Des données récentes indiquent dans ces pathologies une modification probable des circuits de la récompense cérébraux dont font partie le noyau accumbens (NAcc) et le cortex orbito-frontal. Il existe par ailleurs une connexion entre ces deux structures via un faisceau de substance blanche appelé faisceau accumbo-frontal. Nous faisons l'hypothèse que la structure de ce faisceau peut être modifiée dans les TOCs et l'anorexie mentale.

Objectifs. Rechercher par analyse en IRM pondérée en diffusion et tractographie des modifications structurelles du faisceau accumbo-frontal chez des patientes atteintes de TOCs et d'anorexie mentale, comparativement à des volontaires saines, via l'étude de l'anisotropie fractionnelle (FA) et d'autres paramètres structuraux (diffusivité axiale AD, radiale RD, moyenne MD, nombre de fibres).

Méthodologie. Etude prospective, multicentrique, descriptive, de catégorie 2. 29 femmes ont été incluses de avril 2018 à septembre 2020. Les patientes ont bénéficié d'une IRM (séquences T1, T2, FLAIR, diffusion, IRM fonctionnelle de repos), puis les données ont été analysées via un algorithme semi-automatisé développé spécifiquement et utilisant le modèle CSD (Constrained Spherical Deconvolution), afin de modéliser le noyau accumbens, de reconstruire le faisceau accumbo-frontal en tractographie déterministe et probabiliste, et de produire les cartes de FA, MD, RD, AD. L'analyse statistique est basée sur une comparaison des moyennes des valeurs de FA, MD, RD, AD et du nombre de fibres via un test de Student ou de Wilcoxon.

Résultats préliminaires. 25 patientes (14 TOCs, 6 volontaires saines, 5 anorexiques), d'âge moyen 31.1 ans, ont été analysées. La reconstruction du faisceau accumbo-frontal était possible en tractographie déterministe et probabiliste. Dans ces 2 modalités, il n'existait pas de variation significative de la FA moyenne à gauche ($p=0.69$ et $p=0.88$, respectivement) ni à droite ($p=0.36$ et $p=0.62$) entre les patientes TOCs et les patientes saines ; de même, on ne retrouvait pas de différence entre la FA gauche ($p=0.35$ et $p=0.21$) et droite ($p=0.15$ et $p=0.19$) entre patientes anorexiques et volontaires saines.

Conclusion. La modélisation du faisceau accumbo-frontal est possible dans les deux modalités de tractographie, mais nos résultats préliminaires ne montrent pas de différences structurelles dans le faisceau accumbo-frontal chez les patientes TOCs et anorexiques par rapport aux volontaires saines. Notre effectif de patientes va être complété, et l'analyse enrichie par l'apport de l'IRM fonctionnelle.