THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR de médecine et de pharmacie
Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques - LNEC (Poitiers)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Sciences Biologiques et Santé (Limoges)
Secteur de recherche : Neurosciences

Présentée par :
Laura Hatchondo

Spectroscopie par Résonance Magnétique : Étude des variations diurnes des mesures de concentrations de métabolites cérébraux et applications cliniques

Directeur(s) de Thèse :
Rémy Guillevin, Carole Guillevin, Alain Miranville

Soutenue le 13 décembre 2019 devant le jury

Jury :

Président	**Jean-Philippe Cottier**	Professeur et praticien hospitalier, Hôpital Trousseau, Tours
Rapporteur	**Jean-Noël Vallée**	Professeur et praticien hospitalier, Université de Picardie, Amiens
Rapporteur	**Claire Boutet**	Professeur et praticien hospitalier, CHU de Saint-Étienne
Membre	**Rémy Guillevin**	Professeur et praticien hospitalier, Université de Poitiers
Membre	**Carole Guillevin**	Ingénieur de recherche CNRS, I3M, CHU de Poitiers
Membre	**Alain Miranville**	Professeur, LMA, Université de Poitiers

Pour citer cette thèse :
Laura Hatchondo. *Spectroscopie par Résonance Magnétique : Étude des variations diurnes des mesures de concentrations de métabolites cérébraux et applications cliniques* [En ligne]. Thèse Neurosciences. Poitiers : Université de Poitiers, 2019. Disponible sur Internet <http://theses.univ-poitiers.fr>

THESE

pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

(Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées)

(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

Ecole Doctorale « *Sciences Biologiques & Santé* »

Secteur de Recherche : Neurosciences - Neuroimagerie

Laboratoire I3M équipe DACTIM-MIS LMA CNRS 7348

Présentée par :

Madame Laura HATCHONDO (MD)

****

Spectroscopie par résonance magnétique : Etude des variations diurnes des mesures de concentrations de métabolites cérébraux et Applications cliniques

****

Directeurs de Thèse :

Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN, Monsieur le Professeur Alain MIRANVILLE, Madame le Docteur Carole GUILLEVIN

****

Soutenue le vendredi 13 décembre 2019

devant la Commission d'Examen

****

JURY

Pr Claire Boutet	Rapporteur
Pr Jean-Noël Vallée	Rapporteur
Pr Jean-Philippe Cottier	Examinateur
Pr Remy Guillevin	Directeur de Thèse
Dr Carole Guillevin	Co-directeur de Thèse
Pr Alain Miranville	Co-directeur de Thèse

THESE

pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

(Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées)

(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

Ecole Doctorale « *Sciences Biologiques & Santé* »

Secteur de Recherche : Neurosciences - Neuroimagerie

Laboratoire I3M équipe DACTIM-MIS LMA CNRS 7348

Présentée par :

Madame Laura HATCHONDO (MD)

****

Spectroscopie par résonance magnétique : Etude des variations diurnes des mesures de concentrations de métabolites cérébraux et Applications cliniques

****

Directeurs de Thèse :

Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN, Monsieur le Professeur Alain MIRANVILLE, Madame le Docteur Carole GUILLEVIN

****

Soutenue le vendredi 13 décembre 2019

devant la Commission d'Examen

****

JURY

Pr Claire Boutet	Rapporteur
Pr Jean-Noël Vallée	Rapporteur
Pr Jean-Philippe Cottier	Examinateur
Pr Remy Guillevin	Directeur de Thèse
Dr Carole Guillevin	Co-directeur de Thèse
Pr Alain Miranville	Co-directeur de Thèse

Remerciements

À notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Professeur à l'Université de Poitiers

Chef de pôle adjoint - Neuroradiologie et Recherche, CHU de Poitiers

Co-Directeur du laboratoire I3M - équipe DACTIM-MIS LMA CNRS 7348

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoigné depuis 6 ans, de nous avoir accueilli sans réserve dans le monde de la Neuroimagerie. Nous espérons que de nous pourrons encore avoir de beaux projets avec vous et votre équipe.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect, amitié, et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

À notre Maître et Co-Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Alain MIRANVILLE

Professeur de Mathématiques Appliquées

Professeur à l'Université de Poitiers

Co-Directeur du laboratoire I3M - équipe DACTIM-MIS LMA CNRS 7348

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de participer à ce travail et d'y apporter votre regard bienveillant. Cette thèse n'aurait pas été possible sans votre aide précieuse.
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements sincères et de notre profond respect.

À notre Maître et Co-Directeur de Thèse

Madame le Docteur Carole GUILLEVIN

Docteur en Physique

Ingénieur de recherche au laboratoire I3M - équipe DACTIM-MIS LMA CNRS 7348

Chère Carole, reçoit mes plus sincères remerciements pour ton soutien, ton accompagnement dans toutes les étapes qui ont finalement mené à cet aboutissement. Rien n'aurait été possible sans toi. Au-delà de la très belle rencontre professionnelle, c'est une merveilleuse rencontre humaine et il en restera notre amitié. C'est à nouveau un honneur de présenter le fruit de notre travail devant toi aujourd'hui. Avec toute mon amitié.

À notre Maître et Juge

Madame le Professeur Claire BOUTET

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de Radiologie et Imagerie médicale, CHU de Saint-Etienne

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté d'être rapporteur de ce travail et en siégeant à ce jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et nos salutations les plus respectueuses.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Noël VALLEE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de Radiologie et Imagerie médicale, CHU d'Amiens

Nous vous remercions chaleureusement d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail, d'éclairer notre réflexion de vos connaissances et de siéger à notre jury de thèse.
Nous vous prions d'accepter notre sincère reconnaissance et notre respectueuse considération.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef de service de Radiologie Neuroradiologie diagnostique interventionnelle, CHU de Tours

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de participer au jugement de ce travail.
Nous vous prions d'accepter notre profond respect.

Nous souhaitons remercier vivement tous ceux qui ont soutenu et participé à la réalisation de ce travail :

À Mathieu,
Cher Sam, ce fut un honneur et un plaisir de travailler avec toi. Je te remercie très sincèrement de tout ce que tu as fait pour que ce travail puisse aboutir, de tous les conseils et recommandations techniques que tu as apporté. Tu es une très belle personne tant intellectuellement qu'humainement. Surtout ne change pas. Avec toute mon amitié. G.

À l'équipe DACTIM-MIS,
Merci aux étudiants et doctorants de l'équipe d'avoir participé aux réunions et brainstorming sur mon travail de thèse. Cette démarche de partage a toujours été très enrichissante.

À Alexandre et Rodolphe,
Il était pour moi primordial de vous remercier pour toute l'aide que vous m'avez apporté dans ce travail. Votre participation a été extrêmement précieuse et indispensable à l'aboutissement de cette thèse. Un très grand Merci.

À Gauthier, une très belle rencontre professionnelle. Je te remercie sincèrement pour ton aide sur la dernière ligne droite.

À Sylvie, même si tu n'as pas participé directement à ce travail, tu étais là dès le début de cette aventure. Merci pour tout. Tu es et restera la meilleure des infirmières !

Au service d'Imagerie Clinique,
À tous les manipulateurs en électroradiologie de l'IRM, merci d'avoir pu rendre ce projet possible. Merci pour votre investissement et votre accueil chaleureux ! Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous. Merci à toutes les secrétaires de l'IRM.

À l'équipe du service de Neurophysiologie Clinique,
Si je n'avais pas pu faire un an d'internat et deux années de clinicat dans ce service, je n'aurais pas eu la possibilité de découvrir toute la complexité de la neurophysiologie et de la chronobiologie. Je tiens donc à remercier chaleureusement le Professeur Xavier DROUOT et toute son équipe de m'avoir accueillie et formée.

À Baptiste,
Sans toi rien n'aurait été possible. Ton soutien indéfectible et ta patience, notamment lors de cette dernière année de thèse difficile a été la clé. Ensemble nous affrontons tout et nous somme meilleurs. Je ne te remercierai jamais assez. Je t'aime.

À mes parents,
A nouveau votre soutien n'a pas failli. Vous êtes restés tolérants et à l'écoute même dans les moments difficiles de cette dernière année. Le mot Merci me semble peu à la hauteur de toute la reconnaissance, du respect et de l'amour que je vous porte. Il est à présent important de chérir chaque moment que nous aurons ensemble (pas d'autre thèse en vue…). Je vous aime.

À ma belle famille,
À Brigitte et François,
Merci de votre bienveillance toujours présente, vous faites parti de l'équilibre de nos vies.
À Marine, Guillaume, Olivier, Marlène, Hugo et Mathias,
Merci pour tous les très bons moments que nous passons ensemble, quelque soit la ville où nous résidons. Je suis heureuse que vous soyez à mes côtés et pour ma part, d'être témoins de tous vos supers projets. Avec toute mon affection.

À ma sœur de cœur, Jennifer,
Nous avons traversé, à nouveau, ensemble, cette dernière année très dense pour chacune. A présent c'est à ton tour d'avoir une échéance importante et je tacherai d'être là pour toi. Notre amitié est une de ces rares qui ne se tarit pas malgré les années. BEF.

À mes amis,
À Élise et Laurent, vous êtes des amis très précieux. Je suis très heureuse d'être à vos côtés dans toutes ces nouvelles étapes de votre vie. Vivement la suite !
À Vincent, un « frère » donc un être totalement agaçant et attachant… je m'ennuierais sans toi non … ? À l'avenir !

À vous tous, à toutes ces extraordinaires amitiés, la vie nous éloignera peut-être, mais vous resterez toujours dans mon cœur. C'est un bonheur de vous avoir rencontré. J'espère que nous arriverons malgré tout à ne pas nous perdre de vue.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES **1**
LISTE DES TABLEAUX **3**
ABREVIATIONS **4**
INTRODUCTION **6**
CHAPITRE 1 : ÉTAT DE L'ART **9**
1 Chronobiologie et Rythmes Circadiens **10**
1.1 L'horloge biologique principale : Le Noyau Supra Chiasmatique 12
1.1.1 Les horloges périphériques 14
1.2 Les rythmes circadiens du corps humain 15
1.3 Alternance Veille-Sommeil 18
1.4 Chronopharmacologie / Chronothérapie 20
1.5 Âge et rythmes circadiens 21
1.6 Conclusion 22
2 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) **23**
2.1 Historique et Magnétisme nucléaire 23
2.2 Résonance Magnétique 24
2.2.1 Rappels sur le champ magnétique 24
2.2.2 La Résonance magnétique 25
2.3 Phénomène de relaxation 27
2.4 Le signal 28
2.5 Codage spatial 30
2.6 Du signal à l'image 32
2.6.1 Qualité de l'image 33
2.7 La Spectroscopie par Résonance magnétique : SRM-^{1}H 33
2.7.1 Les techniques de spectroscopie par résonance magnétique 36
2.7.2 Post-Traitement 46
2.8 Conclusion 49
3 Revue de la littérature **50**
3.1 SRM et Sujets Sains 50
3.2 SRM et TOC 52
4 Généralités - Conclusion **53**
CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE **54**
1 Description de l'étude SRM Dyn24 ..... **55**
1.1 Hypothèses 55

1.2 Objectifs 56
1.2.1 Objectif principal 56
1.2.2 Critère de jugement principal 56
1.2.3 Objectifs secondaires 57
1.2.4 Critère de jugement secondaire 57
1.3 Matériels et Méthodes 57
1.3.1 Type de l'étude 57
1.3.2 Modalités de recrutement et Calendrier de l'étude 57
1.3.3 Evaluation clinique : visites de pré-inclusion / inclusion 60
1.3.4 IRM : Acquisition et traitement des données 61
1.3.5 Tableau récapitulatif du suivi d'un participant à la recherche 65
1.3.6 Plan d'analyse statistique 66
CHAPITRE 3 : RÉSULTATS 69
1 SRM Dyn 24 70
1.1 Caractéristiques générales des sujets 70
1.2 Résultats de l'objectif principal 71
1.3 Résultats des objectifs secondaires 93
1.3.1 Comparaison des concentrations de métabolites dans chaque région cérébrale en fonction du sexe des sujets 93
1.3.2 Modélisations mathématiques 96
2 SRM-^{1}H et TOC 111
2.1 Caractéristiques générales des sujets 111
2.2 Résultats de l'objectif principal 112
CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET CONCLUSION 114
1 Discussion 115
1.1 SRM Dyn 24 115
1.2 TOC et SRM Dyn 24 122
1.3 Modélisation Mathématique 124
2 Conclusion et Perspectives 127
BIBLIOGRAPHIE 129
ANNEXES 138
1.1 ANNEXE 1 139
1.2 ANNEXE 2 145
RESUME 155

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Les rythmes biologiques 10
Figure 2 – Horloge biologique et voie Rétino-Hypothalamique (figure originale créée pour ce travail) 12
Figure 3 - Fonctionnement des gènes horloges : basée notamment sur la formation de dimères agissant dans le cadre d'une boucle de rétrocontrôle positive (Clock + Bmal1) et négative (Per + Cry) 13
Figure 4 – Fonctions biologiques contrôlées par le NSC 14
Figure 5 - Représentation des variations de la température corporelle sur 24h en parallèle de la somnolence subjective ressentie par les sujets. 15
Figure 6 - Courbes de variation de la tension artérielle et du pouls su 24h 16
Figure 7 - Représentation de la répartition moyenne du cortisol sur 24h avec un échantillonnage toutes les 20 min sur 33 sujets adultes sains. 16
Figure 8 - Variations circadiennes des taux plasmatiques de mélatonine et de cortisol en fonction de l'alternance jour/nuit et veille/sommeil dans des conditions physiologiques. 17
Figure 9 - Représentation des variations de TSH sur 24h 17
Figure 10 - Modifiée à partir de l'article de Spiegel et al. 2011 (20). Représentation de la répartition moyenne des taux de glucose et d'insuline sur 24h, chez de jeunes hommes en bonne santé, autorisés à dormir de 23 h à 7 h (barres noires). Les repas avaient le même taux de glucides et pris toutes les 5 heures (9 h, 14 h et 19 h).. 18
Figure 11 – Représentation schématique des variations chronobiologiques du rythme veille-sommeil 20
Figure 12 : Caractéristiques du proton soumis à un champ magnétique B0 26
Figure 13 : Phénomène de résonance magnétique 26
Figure 14 : Courbes de relaxation longitudinale T1 (à gauche) et de relaxation transversale T2 (à droite) 28
Figure 15 : Le signal RMN issu de la relaxation transversale Mxy 29
Figure 16 : Schéma d'une séquence d'écho de spin 29
Figure 17 : Codage spatial du signal au moyen des gradients de champ magnétique 30
Figure 18 : Chronogramme de la séquence d'écho de spin 31
Figure 19 : Du signal à l'image 32
Figure 20 - Déplacement chimique de l'eau et de la graisse 34
Figure 21 - Principe d'acquisition de la SRM monovoxel 36
Figure 22 - Placement d'un VOI (voxel of interest) monovoxel dans le thalamus dans les trois plans de l'espace 37
Figure 23 - Suppression du pic de l'eau . À gauche, SRM 1H sans suppression du pic de l'eau à 4.7ppm masquant les autres métabolites. À droite, suppression du pic de l'eau laissant apparaitre les principaux métabolites présents dans le spectre proton. 37
Figure 24 - Principe de la séquence PRESS précédée de la séquence CHESS 38
Figure 25 - courbe de relaxation T2 des métabolites et Spectres SRM- ^{1}H. (A) : TE court. (B) : TE long 39
Figure 26 - Fonctions des métabolites SRM-^{1}H (spectre TE court) 41
Figure 27 : Spectre proton en condition pathologique montrant à TE court et TE long la présence de lactate et de lipides libres 42
Figure 28 - CSI /Multivoxel placé sur la hauteur des noyaux gris centraux. 43
Figure 29 - Cartographies en CSI-1H. 43
Figure 30 - Chronogramme de la séquence semi-LASER 45
Figure 31 : Pipeline de post-traitement de données SRM 47
Figure 32 - Courbe des variations du cortisol et de la température sur 24h. Les points rouges montrent les points de variations importantes choisis comme points critiques pour la réalisation des examens IRM 55
Figure 33 - IRM Skyra 3Tesla (Siemens, Erlangen, Germany) du CHU de Poitiers 61
Figure 34 - Régions d'intérêts dans l'analyse SRM-^{1}H 62
Figure 35 - Trois repères dessinés sur le front du sujet 63
Figure 36 - Placement du VOI CSI au niveau des noyaux gris centraux dans les trois plans. 64
Figure 37 - placement du VOI CSI au niveau du centre semi-ovale dans les trois plans. 64
Figure 38 - Schéma de recrutement de l'étude 70

Figure 39 – Box plots au niveau de la région du pCCA 77
Figure 40 – Box plots au niveau de la région du CCP 79
Figure 41 – Box plots au niveau de la région du Noyau Caudé 81
Figure 42 – Box plots au niveau de la région du Putamen 83
Figure 43 – Box plots au niveau de la région du Thalamus 85
Figure 44 - Box plots au niveau de la région du Cortex Insulaire 87
Figure 45 – Box plots au niveau de la région de la SB antérieure/frontale du corps calleux 89
Figure 46 – Box plots au niveau de la région de la SB postérieure/pariétale du corps calleux 91
Figure 47 : Cartographie de distribution du Lactate et de la créatine pour les trois temps de la journée pour le sujet A 92
Figure 48 :Variation de la concentration du lactate pour les trois facteurs 96
Figure 49 : Cartographie de la distribution du lactate au niveau des noyaux gris centraux (groupe 1) 98
Figure 50 : Cartographie de la distribution du lactate (en unité arbitraire) montrant sa répartition au niveau de la boucle CSTC pour un sujet 99
Figure 51 : Cartographie des concentrations de Choline chez un patient (A) et chez un témoin (B) illustrant l'augmentation de la choline dans le striatum et le thalamus chez (A) par rapport à (B). 113

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Noyaux le plus souvent utilisés en SRM 35
Tableau 2 -Suivi d'un participant à la recherche 65
Tableau 3 - Résultats démographiques 70
Tableau 4 – Résultats analyse Gauche vs Droite pour chaque région anatomique 71
Tableau 5 – Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le pCCA 76
Tableau 6 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le CCP 78
Tableau 7 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le NC 80
Tableau 8 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le Putamen 82
Tableau 9 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le Thalamus 84
Tableau 10 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le CI 86
Tableau 11 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans la SB antérieure / frontale du Corps Calleux 88
Tableau 12 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans la SB postérieure / pariétale du Corps Calleux 90
Tableau 13 – Résultats p-valeurs de la comparaison du métabolisme cérébral en fonction du sexe des sujets . 94
Tableau 14 – Résultats des moyennes et écarts types uniquement pour les p-valeurs significatives de la comparaison du métabolisme cérébral en fonction du sexe des sujets 95
Tableau 15 – Données utilisées pour l'ANOVA à trois facteurs 96
Tableau 16 - Résultats de l'analyse de variance 97
Tableau 17 - Résultats de l'analyse de variance pour le Groupe1 98
Tableau 18 - Résultats de l'analyse de variance pour le Groupe2 98
Tableau 19 – Caractéristiques démographiques des sujets 111
Tableau 20 – Analyse comparative ajustée sur l'âge des valeurs de métabolites et rapports de métabolites SRM -^{1}H dans le CCA, le striatum et le thalamus en fonction des groupes de sujets. 112

ABREVIATIONS

AA-NAT : sérotonine N-acétyltransférase
AMARES : Advanced Method for Accurate Robust and Efficient Spectral fitting
ATP : AdénosineTriPhosphate
BOLD : Blood Oxygen Level Dependent
CCA : Cortex Cingulaire Antérieur
CCM : Cortex Cingulaire Moyen
CCP : Cortex Cingulaire Postérieur
CHESS : CHEmical Shift Selective Saturation
Cho : Choline
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CI : Cortex Insulaire
Cr : Créatine
CSDE : Chemical Shift Displacement Error
CSI : Chemical Shift Imaging
CSTC : Cortico-Striato-Thalamo-Cortical
D : Droit/Droite
DAT : Dopamine Active Transporter
DSM : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders
DTI : Diffusion Tensor Imaging
ECA : landmark 5-site Epidemiological Catchment Area
ECT : ElectroConvulsivoThérapie
EDO : Équations différentielles
EEG : ElectroEncéphaloGramme
EPR : Exposition avec Prévention de la Réponse
^{18}FDG : [^{18}F]-FluoroDesoxyGlucose
FOV : Field Of View
G : Gauche
GABA : Acide γ-Amino-Butyrique
GPC : GlycéroPhosphoCholine
GPE : GlycéroPhosphoEthanolamine
Gln : Glutamine
Glu : Glutamate
GSC : Gradient de Sélection de Coupe
GSP : Gradient de codage en fréquence
Glx : Complexe glutaminergique
HTA : Hypertension Artérielle
HT2RA : Récepteur 2A de la sérotonine
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
jMRUI : Java-based MR user interface
Lac : Lactate
LASER : Localized by Adiabatic Selective Refocusing Pulse
MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MAO-A : MonoAmine Oxydase
mI : myo-Inositol
NAA :N-AcéthylAspartate

NC : Noyau Caudé
NSC : Noyau Supra Chiasmatique
pCCA : partie périgénuale du cortex cingulaire antérieur
PRESS : Point RESolved Spectroscopy
RF : Radiofréquence
RHT : Tractus Rétino-Hypothalamique
RMN : Résonance Magénique Nucléaire
SB : Substance Blanche
SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique
SRM-^{1}H : Spectroscopie par Résonance Magnétique du proton
SVS : Single Voxel Spectrometry
TDM : tomodensitométrie
T : Tesla
TE : Temps d'Écho
TEP : Tomographie par Émission de Positons
TF : Transformée de Fourier
TMS : Tétraméthylsilane
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif
TR : Temps de Répétition
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
VBM : Voxel Based Morphometry
VOI : Volume of Interest
Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

INTRODUCTION

L'exploration du fonctionnement cérébral humain est un enjeu de longue date, qui reste plus que tout d'actualité aujourd'hui, à l'aube du développement de l'intelligence artificielle. L'observation du cerveau humain a tout d'abord été basée sur les travaux d'autopsie, qui malheureusement se limitaient à une étude post-mortem, donc sur un organe figé, sans pouvoir mesurer la complexité des connexions faisant la fonction et surtout du métabolisme sous-tendant la fonction.

Les grandes avancées ont débuté avec le développement des techniques d'imagerie médicale cérébrale. Tout d'abord avec la tomodensitométrie (TDM) dont la théorie fut développée en 1917 via le théorème de Radon et la mise en œuvre fut lancée dans les années 1970 lorsque la technique, notamment des ordinateurs, fut suffisamment puissante (1). Puis, rapidement, via l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) qui repose sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) initialement décrit par Felix Bloch et Edward Mills Purcell en 1946 (2,3). Les premières applications médicales ont débuté dans les années 1970 avec un grand avantage par rapport à la TDM : la non-irradiation. Par la suite, c'est le développement de différentes séquences d'IRM cérébrale : tenseur de diffusion (DTI), IRM fonctionnelle (IRMf), Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM)… qui a permis d'accéder à des informations in vivo majeures concernant le fonctionnement cérébral. La pertinence de ces informations cérébrales de connexion, de fonction et métaboliques vient de la mise en relation constante entre les données de l'imagerie et les données de la clinique, et notamment des travaux de psychologie cognitive et expérimentale. Depuis, la recherche n'a eu de cesse d'avancer dans l'exploration des maladies neurologiques et psychiatriques afin de mieux en comprendre les tenant et aboutissant et ainsi d'améliorer les traitements des patients.

L'une des techniques de neuroimagerie est la Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM). C'est une séquence réalisée lors d'un examen d'IRM qui permet d'étudier, de manière non invasive et non irradiante, la neurophysiologie et la neurobiochimie des tissus du corps humain. En effet, les tissus biologiques humains sont composés de métabolites dont la concentration varie entre l'état physiologique et pathologique. De nos jours, la SRM est de plus en plus utilisée tant en routine clinique, notamment dans les bilans d'imagerie des tumeurs cérébrales, que dans la recherche concernant les pathologies neurologiques ou psychiatriques. La SRM permet la quantification des métabolites cérébraux au cours d'un

examen IRM. Actuellement, la SRM est basée sur la mesure des concentrations de métabolites cérébraux sur un temps donné, sans prise en compte de l'horaire auquel l'examen est réalisé (en routine ou en recherche).

À l'origine de ce travail de thèse d'université, nous avons fait une étude clinique sur une population de patients atteints de Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) sévères. En effet, de par mon activité de médecin psychiatre, la SRM est apparue comme un outil particulièrement intéressant pour aller plus loin dans les connaissances que nous avons de la physiopathologie des TOC. Après une revue de la littérature exhaustive, nous avons pris le parti de construire un protocole d'IRM particulièrement rigoureux, palliant au maximum les défauts que nous avions pu retrouver dans d'autres études. Ce protocole a été le point de départ de mon travail de thèse de médecine sur la Spectroscopie par Résonance Magnétique multinoyaux et Profils Génétiques dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) (4). Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'Unité de Recherche Clinique intersectorielle de Psychiatrie à vocation régionale du Centre Hospitalier Henri Laborit (CHHL) et le laboratoire DACTIM-MIS CNRS 7348. Il s'agissait de comparer le métabolisme cérébral entre des patients atteints de TOC sévères et des sujets sains au niveau du circuit Cortico-Striato-Thalamo-Cortical (CSTC). Ce circuit est connu pour avoir un rôle essentiel dans la physiopathologie des TOC (5,6). Lors de la discussion autour des résultats significatifs de l'étude et en essayant d'approfondir au maximum les connaissances sur les performances de la SRM, nous n'avons pas retrouvé de certitudes sur la « stabilité » des concentrations de métabolites cérébraux dans le temps, et notamment sur une journée. Or, pour des raisons d'accessibilité l'IRM, les patients TOC avaient bénéficié de l'examen IRM le matin et les sujets sains, l'après-midi. Comment affirmer alors que les différences mises en évidence sont bien le reflet d'une altération métabolique cérébrale due aux TOC et non la conséquence des variations biologiques circadiennes ?

Ainsi, il nous a semblé impératif de concevoir une nouvelle étude pour tenter de répondre à cette question. Au moment de la conception de notre nouvelle étude « SRM-Dyn24 », la bibliographie sur le sujet de la prise en compte de l'horaire dans la SRM s'est révélée très pauvre et peu pertinente : échantillons trop faibles (<10 sujets) ou absence de protocole horaire rigoureux (7–13). Or, nous savons que la rythmicité circadienne (sur 24h) entraîne des modifications des sécrétions hormonales (TSH, cortisol, mélatonine, hormone de croissance, métabolisme glucidique), de la tension artérielle, du pouls et de la température corporelle chez l'être humain (14–20).

Notre réflexion s'est donc basée sur les connaissances que nous avons aujourd'hui de la chronobiologie humaine pour élaborer l'étude SRM-Dyn24 : une étude rigoureuse et avec un recrutement suffisant pour étudier les variations diurnes des mesures de concentrations de métabolites cérébraux au cours d'une journée et sur un maximum de localisations cérébrales. Pour répondre à cet objectif, nous avons utilisé les séquences de SRM les plus appropriées et performantes sur une IRM-3T.

Pour résumer, ce travail de thèse, réalisé au sein de l'unité DACTIM-MIS LMA CNRS 7348 et avec le laboratoire commun CNRS/SIEMENS I3M, a pour objectif de rechercher des variations diurnes en SRM-^{1}H, séquence la plus utilisée à ce jour en routine médicale et en recherche, dans plusieurs régions d'intérêts chez des sujets sains sur 3 périodes « critiques » de la journée au niveau du rythme circadien humain : 7h30, 13h30 et 18h00 ; puis, de discuter à nouveau les résultats de l'étude clinique sur les patients TOC ; et, enfin, de proposer un modèle mathématique qui pourrait permettre de prévoir, voire de corriger les données en fonction de l'heure de passage du sujet dans l'IRM.

CONTENU DU MANUSCRIT

Dans une première partie et pour une meilleure compréhension de cette étude, il est nécessaire d'appréhender le fonctionnement chronobiologique du corps humain, notamment les rythmes circadiens, puis de préciser en détail les théories qui sous-tendent l'IRM et la SRM.

Dans une deuxième partie, nous aborderons plus précisément l'étude SRM-Dyn24 avec la bibliographie, la description de l'étude, les résultats. Nous rappellerons aussi les résultats de notre étude clinique sur les patients TOC qui, in fine, est au centre de notre réflexion.

Enfin, nous discuterons l'ensemble des résultats et conclurons sur les perspectives que nous a apportées ce travail.

CHAPITRE 1 : ÉTAT DE L'ART

1 Chronobiologie et Rythmes Circadiens 10
1.1 L'horloge biologique principale : Le Noyau Supra Chiasmatique 12
1.2 Les rythmes circadiens du corps humain 15
1.3 Alternance Veille-Sommeil 18
1.4 Chronopharmacologie / Chronothérapie 20
1.5 Âge et rythmes circadiens 21
1.6 Conclusion 22
2 L'Imagerie par Résonance Magnétique 23
2.1 Historique et Magnétisme nucléaire 23
2.2 Résonance Magnétique 24
2.3 Phénomène de relaxation 27
2.4 Le signal 28
2.5 Codage spatial 30
2.6 Du signal à l'image 32
2.7 La Spectroscopie par Résonance magnétique : SRM-^{1}H 33
2.8 Conclusion 49
3 Revue de la littérature 50
3.1 SRM et Sujets Sains 50
3.2 SRM et TOC 52
4 Généralités - Conclusion 53

1 CHRONOBIOLOGIE ET RYTHMES CIRCADIENS

Dus aux caractéristiques de rotation de la Terre autour du Soleil, la Nature et l'être humain évoluent principalement selon une période de 24 heures, soit le temps de rotation de la Terre sur elle-même. Il est aujourd'hui connu que les phénomènes biologiques sont soumis à des variations cycliques qu'elles soient circadiennes (sur 24 heures), ultradiennes (< 24h) ou infradiennes (> 24h) (Figure 1). Les rythmes biologiques, lorsqu'ils sont circadiens, sont principalement synchronisés par l'alternance jour-nuit. Leur étude s'est largement développée depuis les années 1960 et est devenue une véritable spécialité scientifique : la chronobiologie.

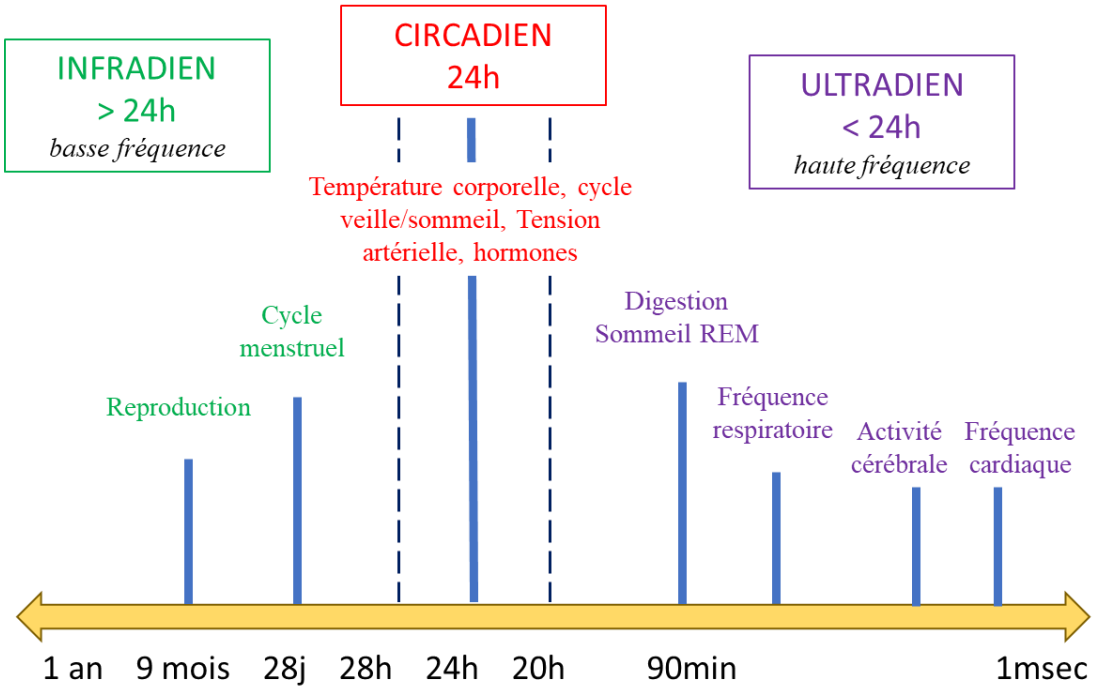


Figure 1 – Les rythmes biologiques

On notera les premiers travaux sur le sujet en 1729 avec l'étude des rythmes circadiens des plantes par le scientifique Jean-Jacques d'Ortous de Mairan (ouverture et fermeture des feuilles rythmées par l'alternance jour-nuit, mais persistant lors de la mise en obscurité volontaire de la part du scientifique suggérant un rythme endogène).

Concernant l'humain, on retiendra les expériences « hors du temps » de Michel Siffre de 1962 puis 1999 : enfermé dans une grotte sans aucun repère temporel, ses expériences sont les premières à avoir mis en évidence le rythme endogène veille-sommeil de l'humain qui de fait, n'est pas sur 24h précise.

Depuis, des études toujours plus spécifiques ont permis de montrer qu'il existe une régulation des mécanismes biologiques que ce soit par la voie endogène (horloges biologiques internes) ou par la synchronisation via les signaux extérieurs (notamment à travers le système photique ou alimentaire). Les applications et perspectives en termes de santé sont multiples avec l'émergence de la chronopharmacologie et de la chronothérapie.

Finalement, presque toutes les fonctions de l'organisme suivent un rythme circadien et les troubles de ce rythme peuvent être à l'origine de dysfonctions, voire de réelles pathologies concernant le métabolisme, le système cardiovasculaire, le sommeil… Cette problématique revêt une telle importance que le prix Nobel de médecine 2017 a été attribué à trois généticiens américains (Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young) pour leurs travaux sur l'horloge biologique.

1.1 L'HORLOGE BIOLOGIQUE PRINCIPALE : LE NOYAU SUPRA CHIASMATIQUE

Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, il existe un rythme biologique endogène chez tout être vivant et notamment l'être humain. Chez l'Homme, le système qui génère les rythmes circadiens est connu sous le nom d'horloge biologique interne et correspond aux noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus : deux structures composées chacune de 10 000 neurones. (Figure 2)

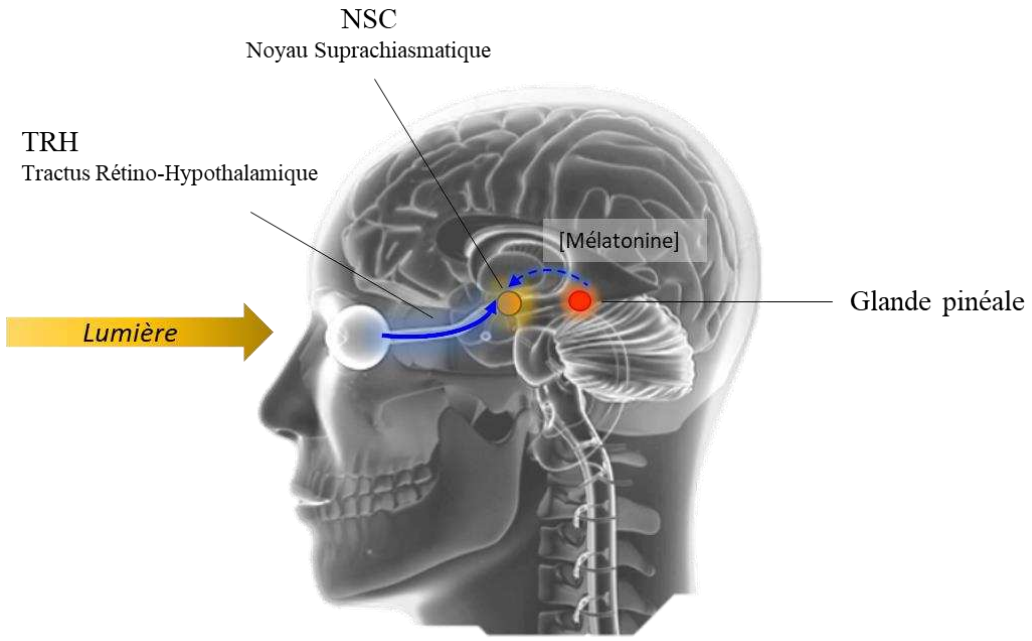
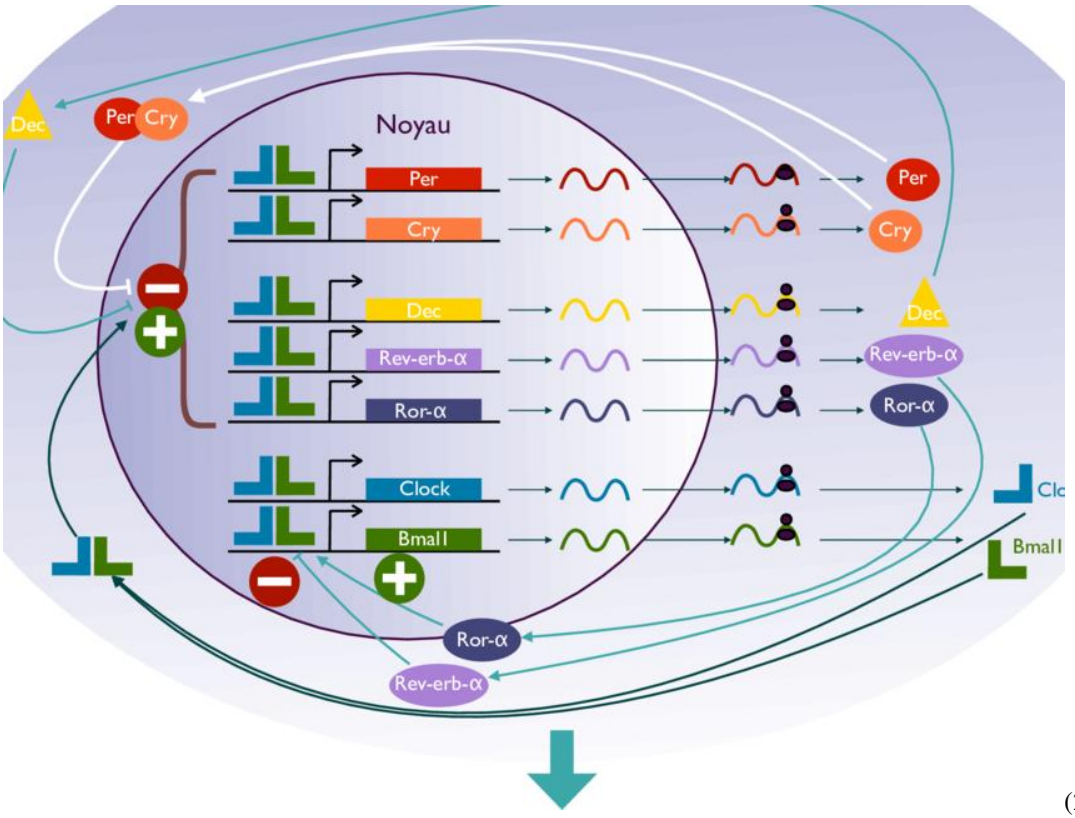


Figure 2 – Horloge biologique et voie Rétino-Hypothalamique (figure originale créée pour ce travail)

Les neurones du NSC ont une fonction propre particulière puisqu'ils gardent une activité électrique et sécrétoire périodique d'environ 24h même en situation d'isolement (expérience de M. Siffre et expérience in vitro) (21). En effet, ils sont le lieu de l'expression rythmique de gènes dits « horloges » (une quinzaine dont : Per, Clock, Bmal1, Cry…). Ces gènes codent pour des protéines interagissant entre elles et agissant sous la forme d'une boucle de rétroaction complexe se divisant en une boucle positive et l'autre négative. (Figure 3) L'expression des gènes oscille avec une période d'environ 24 heures. Cette période varie en fonction des allèles présents qui définissent alors une rythmicité endogène spécifique pour chaque être humain, variant entre 23h30 et 24h30. La moyenne chez l'adulte sain étant estimé

à 24h10. (22,23) Ainsi, ce rythme endogène doit être régulé, modulé, par les synchroniseurs externes ou « donneurs de temps » comme l'alternance jour-nuit, les horaires des repas, l'activité physique et sociale, l'heure de lever, pour ne pas dériver. L'horloge interne est en permanence resynchronisée par les donneurs de temps pour rester sur 24h. (24)



(23)

Figure 3 - Fonctionnement des gènes horloges : basée notamment sur la formation de dimères agissant dans le cadre d'une boucle de rétrocontrôle positive (Clock + Bmal1) et négative (Per + Cry)

Concernant l'impact sur les fonctions de l'organisme, les neurones du SNC sont connectés directement ou indirectement à d'autres structures cérébrales régissant les fonctions telles que l'appétit, le sommeil, ou la température corporelle. Ils régulent aussi la production cyclique d'hormones agissant elles-mêmes sur d'autres fonctions. En conclusion, le NSC a un véritable rôle de « chef d'orchestre » des rythmes biologiques de l'organisme humain. (24) (Figure 4)

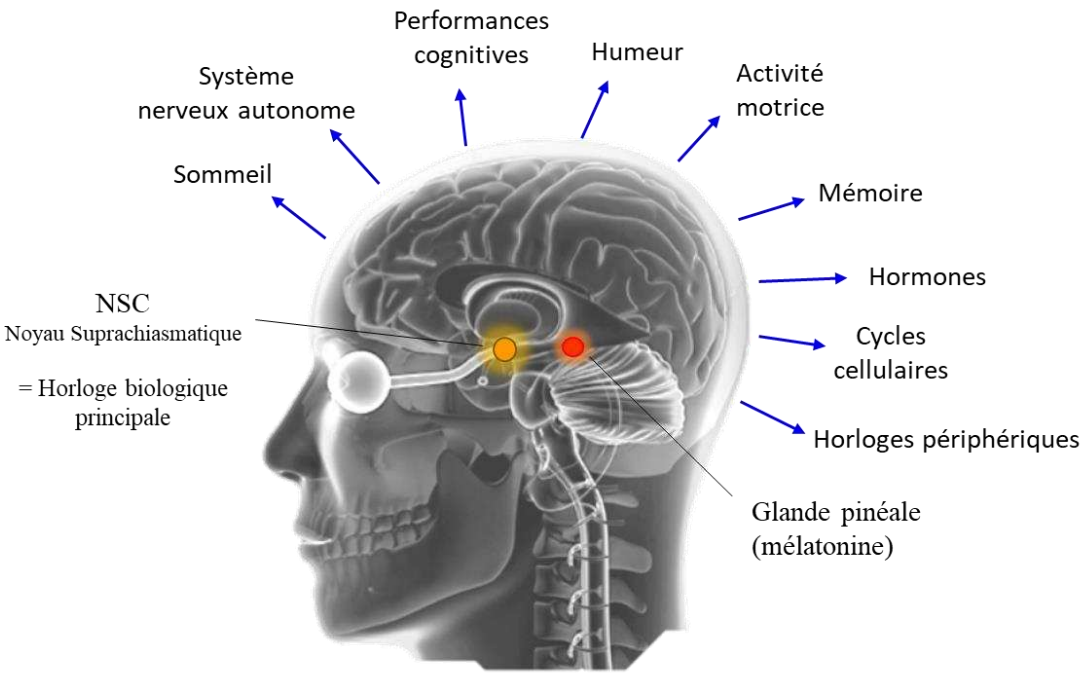


Figure 4 – Fonctions biologiques contrôlées par le NSC

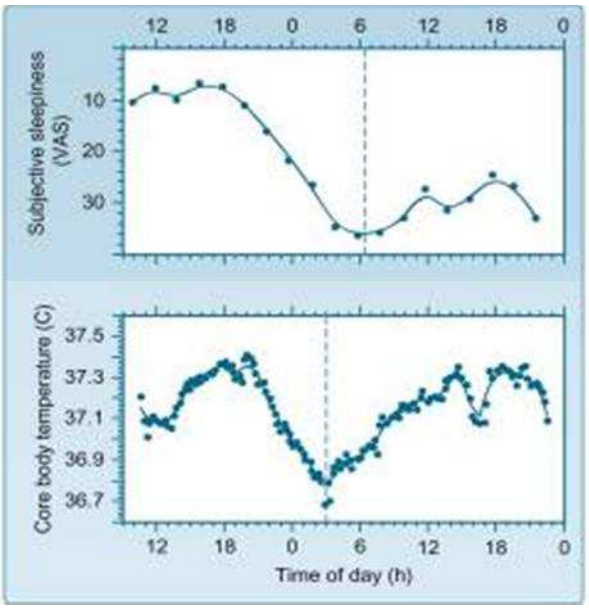
1.1.1 Les horloges périphériques

Après avoir longtemps considéré le NSC comme seule horloge biologique, il a été mis en évidence que le corps humain possède des horloges biologiques périphériques. Les études de biologie moléculaire ont découvert que 8 à 20 % du génome est exprimé de manière rythmique selon les différents tissus de l'organisme, chacun avec un rythme endogène propre (24). Ces horloges périphériques sont retrouvées au niveau du cœur, poumon, foie, muscles, reins, rétine, différentes aires du cerveau (cervelet, lobe frontal...), soit les organes aux fonctions essentielles. Elles permettent en fait d'assurer un fonctionnement optimal de la structure concernée, en fonction de l'environnement (prise alimentaire riche, activité physique importante…). Afin de maintenir un fonctionnement synergique global, elles nécessitent le

contrôle de l'horloge biologique principale : le NSC. En effet, en cas de lésion du NSC, il a été observé une désynchronisation des horloges périphériques ne permettant plus un fonctionnement optimal et cohérent du corps dans son ensemble.

1.2 LES RYTHMES CIRCADIENS DU CORPS HUMAIN

La température interne varie sur 24 heures et il est très intéressant de noter que cette variation est superposable au niveau de vigilance. La température interne est minimale au cours de la nuit (surtout autour de 3-4h du matin), puis elle augmente en fin de nuit et dans la matinée aidant ainsi au réveil et au maintien de la veille. De manière physiologique, la température interne diminue à nouveau en début d'après-midi (entre 12h et 14h chez la majorité des êtres humains) entraînant une baisse de vigilance sur cette période de la journée. Les niveaux maxima de somnolence coïncident avec le minimum de la température corporelle centrale. (14) (Figure 5)

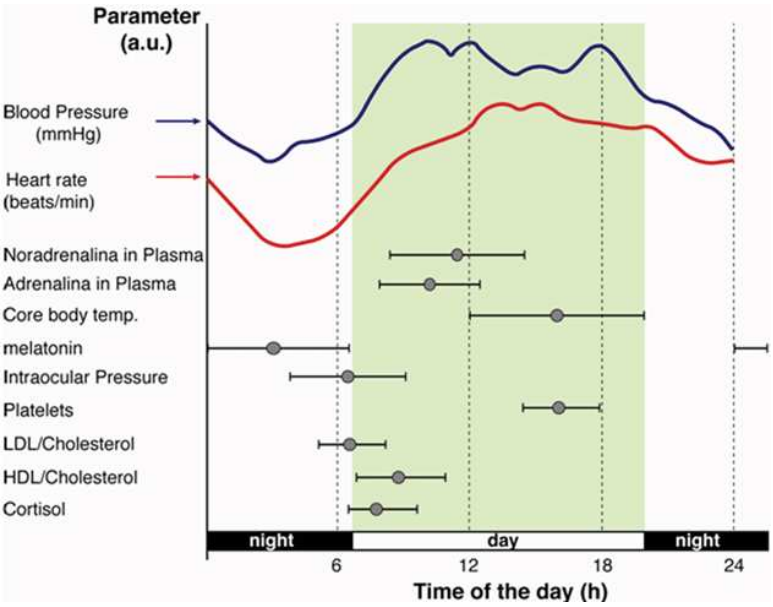


(14)

Figure 5 - Représentation des variations de la température corporelle sur 24h en parallèle de la somnolence subjective ressentie par les sujets.

Le système cardiovasculaire est, lui aussi, soumis à des variations circadiennes, notamment concernant la tension artérielle (TA) et le pouls (Figure 6). La tension artérielle et le pouls suivent une courbe similaire : les valeurs augmentent dans la matinée puis restent stables

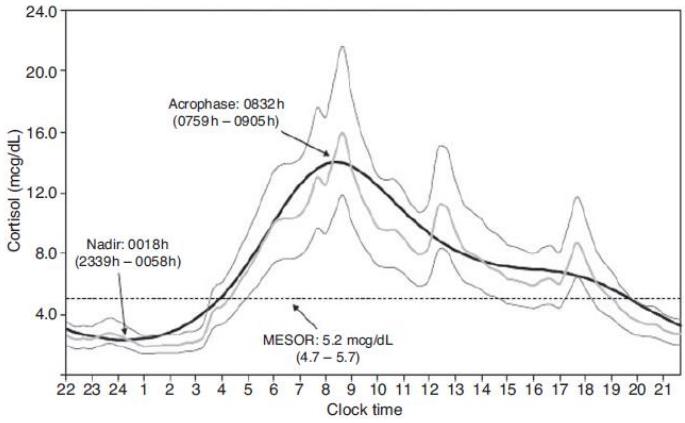
jusqu'en fin d'après-midi, pour enfin diminuer et atteindre le niveau le plus bas au cours de la nuit.



(15)

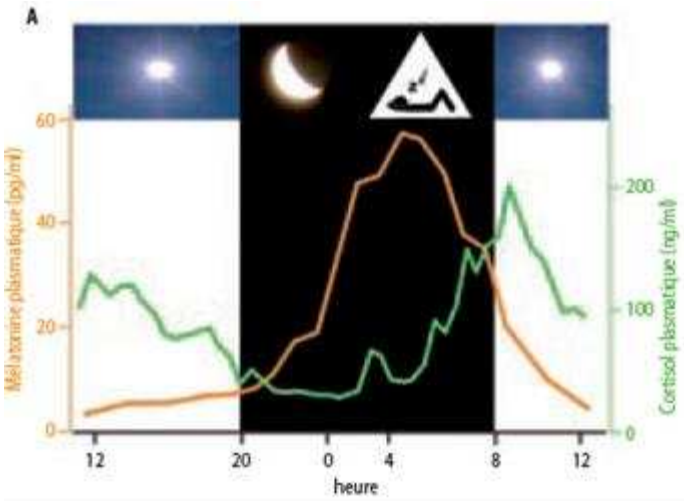
Figure 6 - Courbes de variation de la tension artérielle et du pouls su 24h

La production du cortisol plasmatique par les surrénales suit un rythme circadien. Le cortisol atteint sa concentration maximale en moyenne vers 8h30 et son minimum vers minuit. Les pics de cortisol à midi et autour de 18h00 représentent la stimulation du cortisol induite par les repas. (16) (Figure 7) Sa répartition est en opposition de phase avec celle de la mélatonine (hormone du sommeil) (17). (Figure 8)



(16)

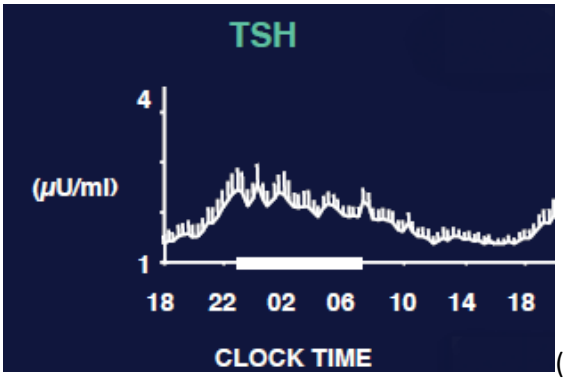
Figure 7 - Représentation de la répartition moyenne du cortisol sur 24h avec un échantillonnage toutes les 20 min sur 33 sujets adultes sains.



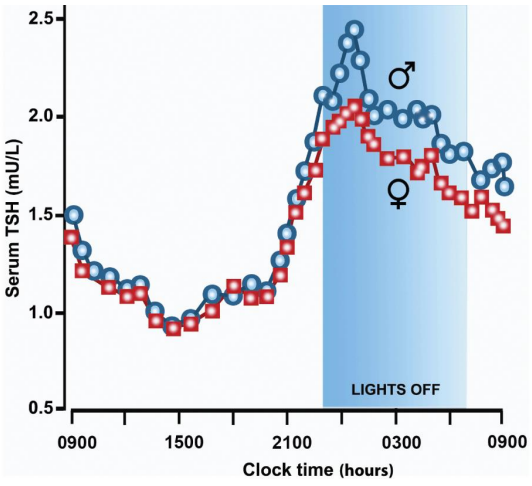
(17)

Figure 8 - Variations circadiennes des taux plasmatiques de mélatonine et de cortisol en fonction de l'alternance jour/nuit et veille/sommeil dans des conditions physiologiques.

De son côté, la thyroid stimulating hormon (TSH), hormone thyréostimulante hypophysaire régulant la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4, connait aussi des variations circadiennes. En effet, les concentrations de TSH augmentent dans la soirée et pendant la nuit, et sont minimales la journée. (18,19) (Figure 9)



(18)



(19)

Figure 9 - Représentation des variations de TSH sur 24h

Enfin, les taux sanguins de glucose et d'insuline augmentent après les repas (d'où les 3 pics observés), alors qu'ils restent au minimum pendant la nuit. Ces variations, essentiellement d'insuline, persistent en l'absence d'apports alimentaires et sont un bon exemple de la

présence d'un contrôle central et périphérique sur le plan du rythme biologique, et où l'apport alimentaire joue un rôle essentiel. (20) (Figure 10)

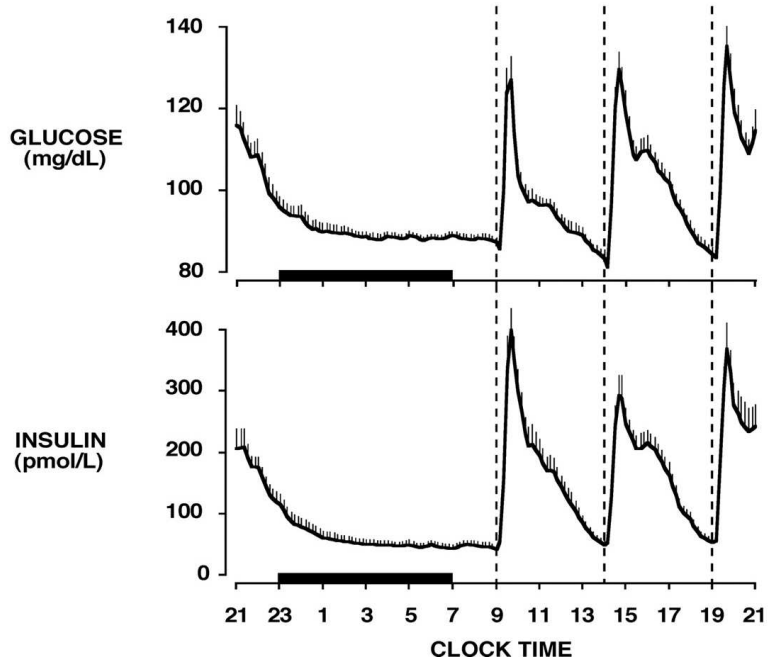


Figure 10 - Modifiée à partir de l'article de Spiegel et al. 2011 (20). Représentation de la répartition moyenne des taux de glucose et d'insuline sur 24h, chez de jeunes hommes en bonne santé, autorisés à dormir de 23 h à 7 h (barres noires). Les repas avaient le même taux de glucides et pris toutes les 5 heures (9 h, 14 h et 19 h).

1.3 ALTERNANCE VEILLE-SOMMEIL

La traduction la plus visible du rythme circadien est l'alternance veille-sommeil. Nous avons vu plus haut qu'il existe de très nombreux gènes horloges exprimés au niveau du noyau suprachiasmatique. Schématiquement, ces gènes vont définir deux grandes caractéristiques dans l'alternance veille sommeil : le besoin de sommeil (nombre d'heures nécessaires pour une récupération totale) et le chronotype (le moment où l'on s'endort).

Le besoin de sommeil est donc variable d'un individu à l'autre, on distingue alors les petits dormeurs (5-6h de sommeil), les moyens dormeurs (7-8h) et les gros dormeurs (9-10h). Le chronotype met en évidence des profils dits matinaux (couche-tôt ou avance de phase), vespéraux (couche-tard ou retard de phase) et des profils dits intermédiaires.

Pour mieux appréhender le chronotype, il faut comprendre que l'horloge interne ne fonctionne pas exactement sur 24h : la moyenne chez l'humain est estimée à 24h10min avec des

variations entre 23h30 et 24h30. Ces connaissances ont débuté par les expériences de Michel Siffre qui, en 1962, est resté sans repère temporel dans une grotte pendant presque 2 mois. Cette expérience a mis en évidence ce que l'on appelle le « libre cours » c'est-à-dire l'expression seule de l'horloge biologique interne qui entraîne un décalage progressif du rythme veille sommeil un peu plus chaque jour. L'hypothèse d'une horloge interne différente de 24h et du rôle de synchroniseurs externes est apparue.

Comme nous l'avons vu, de nombreux travaux ont permis d'importantes avancées dans la chronobiologie humaine et l'on sait aujourd'hui que le synchroniseur principal est la lumière du soleil (24). L'heure du lever, des repas, l'activité physique et sociale sont aussi des synchroniseurs externes. Depuis, les laboratoires cherchant à explorer la chronobiologie disposent de salles isolées des fluctuations de luminosité, niveau sonore et température.

La perception de la présence ou non de la lumière du soleil se fait au niveau de la rétine via les cellules ganglionnaires à mélanopsine (25). Elles ont une sensibilité spécifique au bleu du spectre lumineux (environ 480nm) et participent à un circuit neuronal non visuel se projetant directement sur le noyau suprachiasmatique : via le tractus rétino-hypothalamique (RHT). Le NSC communique ensuite avec la glande pinéale via une voie neurale complexe traversant le ganglion cervical supérieur. En présence de stimulation lumineuse, on observe une inhibition de la production de mélatonine. En l'absence de lumière, l'inhibition est levée et la glande pinéale sécrète de la mélatonine. (Figure 2)

La mélatonine est une neurohormone synthétisée à partir de la sérotonine, neurotransmetteur, grâce à la sérotonine N-acétyltransférase (AA-NAT). Son rôle essentiel est la régulation des rythmes chronobiologiques, et notamment l'alternance veille-sommeil. Sa sécrétion est soumise, schématiquement, à deux grands types d'influence : une part génétique et une part environnementale. Comme nous l'avons déjà vu, la lumière a un impact important sur sa sécrétion et l'horaire d'exposition à la lumière solaire (ou LED bleues) avancera ou reculera sa sécrétion : la personne s'endormira plus tôt ou plus tard en fonction. (Figure 11)

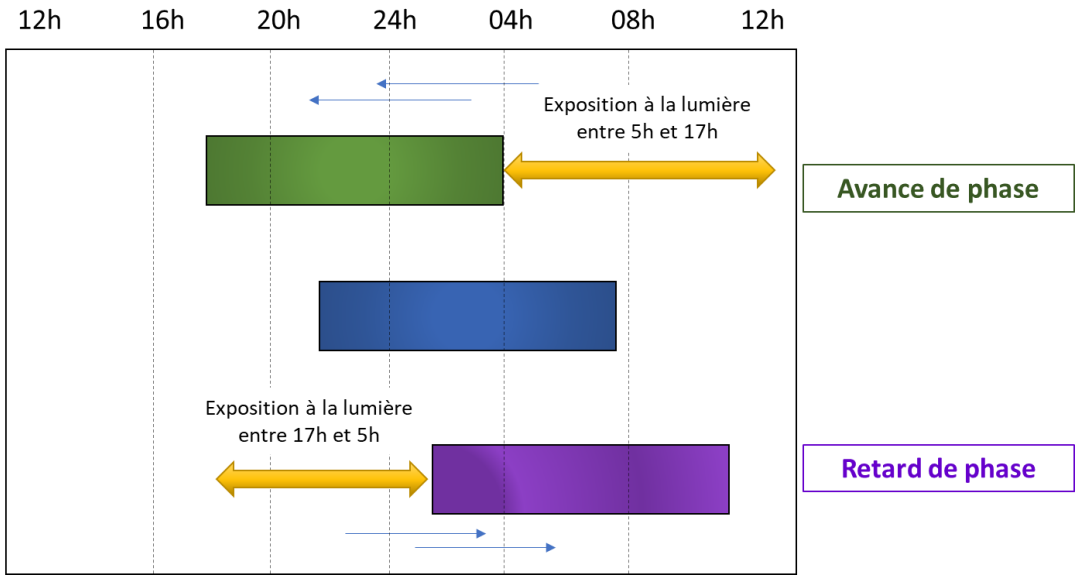


Figure 11 – Représentation schématique des variations chronobiologiques du rythme veille-sommeil

Les modifications de l'alternance veille sommeil permettent de déceler les troubles du rythme circadien de manière plus globale puisqu'il y a bien souvent d'autres perturbations associées généralement au niveau cardiovasculaire, métabolique, immunitaire ou cognitif. L'hygiène de vie permettant un rythme veille sommeil stable est donc importante, car elle permet, au-delà du sommeil, de favoriser un métabolisme humain fonctionnel de manière générale.

1.4 CHRONOPHARMACOLOGIE / CHRONOTHERAPIE

Les applications médicales concrètent des connaissances sur les rythmes circadiens sont en plein essor à l'heure actuelle et vont être amenées à se développer dans les années à venir. Plusieurs études ont déjà permis d'identifier des schémas horaires d'administration de médicament pour permettre une optimisation tant de la tolérance que de la toxicité. (26) Le concept est notamment utilisé en oncologie : concernant le 5-fluorouracile (5-FU) qui s'avère plus efficace et 5 fois moins toxique lorsqu'il est perfusé la nuit autour de 4h du matin que 16h l'après-midi. (26)

Ainsi, la chronothérapie doit permettre d'obtenir une efficacité maximale du médicament et de réduire les effets secondaires. Si nous prenons l'exemple de l'hypertension artérielle (HTA) : nous avons vu plus haut que, en fonctionnement physiologique, les valeurs de TA et de pouls augmentent le matin pour atteindre leur maximum sur cette période. En cas d'HTA, les plus fortes valeurs ont donc un risque de se produire dans la matinée. De fait un

médicament antihypertenseur semble plus pertinent s'il est pris au coucher en tenant compte de la demi-vie, il sera alors le plus efficace le matin, période critique pour l'HTA. Lorsque la tension baisse naturellement le soir par le fait du rythme circadien, le médicament antihypertenseur, sera lui-même en fin de dose, et donc mieux toléré : évitant les hypotensions iatrogènes.

1.5 ÂGE ET RYTHMES CIRCADIENS

Les rythmes circadiens du corps humain ne sont pas figés dans le temps et connaissent des variations/modifications en fonction de l'âge du sujet. De l'enfance à la vieillesse, l'horloge biologique change et affecte les habitudes de sommeil.

Le nouveau-né n'a pas une organisation circadienne de son rythme veille sommeil, mais ultradienne. Les facteurs extérieurs et la maturation cérébrale vont permettre la régulation vers un rythme circadien dans les 6 premiers mois de la vie. Le temps de sommeil va aussi diminuer pour arriver à une stabilisation entre 18 et 24 mois et le sommeil de jour diminue progressivement jusqu'à 3-4 ans. (27,28)

À l'adolescence, le processus C circadien, et dans une moindre mesure le processus homéostasique S, connaissent des changements sensibles en rapport avec les modifications hormonales sexuelles notamment. Ce ralentissement se traduit essentiellement au niveau du rythme veille-sommeil par un retard d'endormissement. En effet, Carskadon et al. ont montré que plus les marqueurs pubertaires (stades pubertaires de Tanner) étaient avancés, plus le retard de phase de sommeil était important (29–31). Cet état physiologique particulier entraîne alors, du fait du rythme scolaire, une privation chronique de sommeil qui elle-même favorise : une somnolence diurne excessive, des troubles de la régulation de l'humeur, l'altération des résultats scolaires, des retards et de l'absentéisme scolaires.

Enfin, les enquêtes épidémiologiques montrent une majoration de la plainte de sommeil après 60 – 65 ans. (32) Comme chez l'adolescent, on observe des modifications de la régulation homéostatique et circadienne. La régulation homéostatique est relativement conservée, mais diminuée chez la personne âgée (33,34). En matière de rythme circadien, les personnes âgées ont une diminution de la sensibilité aux synchroniseurs temporels, notamment lumineux et, par ailleurs, leur environnement est souvent plus pauvre en synchroniseurs temporels. Dans ce contexte, on observe une somnolence diurne plus marquée, un endormissement plus précoce

et de fait un sommeil de nuit plus fractionné et plus court. (35) L'augmentation de l'exposition à la lumière du jour ou luminothérapie chez les personnes âgées institutionnalisées semblerait améliorer leur sommeil nocturne, la vigilance diurne, et de manière globale les performances cognitives. (36,37)

1.6 CONCLUSION

Les rythmes circadiens sont donc essentiels au bon fonctionnement de l'organisme humain. Il n'est plus possible aujourd'hui de les ignorer, surtout lorsqu'il s'agit de travailler sur le métabolisme humain. C'est pourquoi, dans le contexte de la SRM, il nous est apparu essentiel d'intégrer ces connaissances pour élaborer l'étude SRM-Dyn24.

2 L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)

2.1 HISTORIQUE ET MAGNETISME NUCLEAIRE

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale et de recherche qui a vu le jour dans les années 1970.

L'avènement de cette technique a pu se faire grâce à la découverte et à la compréhension du spin nucléaire (principalement du proton ^{1}H) en 1922 par Stern et Gerlach (38) puis au développement de méthodes d'excitation par champ de radiofréquence (RF) des spins nucléaire décrites initialement par Rabi en 1937 (39,40).

Il s'agit en fait du principe de résonance magnétique nucléaire (RMN) qui repose en fait sur le couplage entre le moment magnétique du noyau des atomes et le champ magnétique externe. Le principe de RMN sera largement assis par les travaux de Felix Bloch et Edward Mills Purcell en 1946 : pour le premier, il s'agissait des équations dites de Bloch et d'une expérience permettant de détecter les émissions RF de protons excités (41) ; pour le second, il s'agissait d'étudier les mécanismes de relaxation du spin du proton dans les solides (42). Ils recevront d'ailleurs le prix Nobel de physique en 1952 pour leurs travaux. À ce jour, les champs RF sont toujours utilisés pour exciter les spins tant pour la RMN que pour l'IRM.

Jusqu'au début des années 1970, la RMN a connu de nombreux développements, surtout en spectroscopie. C'est en 1969 que Raymond Vahan Damadian a eu l'idée d'employer la RMN au sein du domaine « médical ». Il a en effet monté une étude, chez le rat, utilisant la spectroscopie RMN pour montrer la possibilité de différencier des tumeurs en termes de malignité ou bénignité uniquement grâce à cette technique d'imagerie (43).

Les premières reconstructions d'image ont été réalisées en 1973 par Paul Lauterbur (utilisation du principe des gradients pour créer « une coupe virtuelle » d'un objet en deux dimensions) (44) et en 1977 par Peter Mansfield (utilisation de la technique d'imagerie écho-planaire permettant la capture d'images sur un temps court) (45).

Plus récemment, et encore en cours, aujourd'hui, le développement des aimants supraconducteurs à très haut champ permet d'améliorer encore et toujours les performances de l'IRM. Actuellement, la plupart des systèmes d'IRM cliniques ont des aimants avec des champs compris entre 1,5 et 3,0 Tesla (T). À l'heure actuelle, certains centres se dotent

d'IRM 7T à la fois pour la recherche et la clinique. Les champs supérieurs (jusqu'à 11T) sont pour le moment uniquement dédiés à la recherche, notamment dans le cadre de modèles animaux.

La qualité et la rapidité des acquisitions IRM ne cessent de progresser en parallèle de l'évolution de l'électronique et de l'informatique. Les perspectives sont donc encore grandes pour l'IRM.

2.2 RESONANCE MAGNETIQUE

2.2.1 Rappels sur le champ magnétique

Il existe un lien, une réciprocité entre magnétisme et déplacement d'une charge électrique. En effet, un courant électrique, qui correspond au déplacement d'électrons de charge négative, par exemple le long d'un fil conducteur, induit un champ magnétique ; alors que le champ magnétique crée lui-même un courant électrique.

Si l'on souhaite appliquer ce principe au noyau de l'atome, il est important d'en rappeler les bases physiques. Le noyau de l'atome est constitué de protons et neutrons en perpétuel mouvement les uns par rapport aux autres et avec une rotation individuelle autour d'un axe passant par leur centre : c'est ce qu'on appelle le spin. Ce dernier est représenté par un vecteur $\underset{s}{\rightarrow}$. Les protons (chargés positivement) sont en nombre égal des électrons périphériques (chargés négativement) pour respecter la neutralité électrique de l'atome. Une charge électrique qui tourne induit autour d'elle un champ magnétique que l'on nomme « moment magnétique » représenté par $\underset{\mu}{\rightarrow}$. Or, les nucléons (protons et neutrons) sont constitués de quarks positif et négatif, conférant à la particule un spin, une charge, donc un « moment magnétique ».

En fait, seuls les atomes avec un nombre impair de nucléons possèdent un moment magnétique intrinsèque ou élémentaire. En biologie, les atomes d'intérêt sont : l'hydrogène (^{1}H), l'isotope du carbone (^{13}C), le fluor (^{19}F), le phosphore (^{31}P) et le sodium (^{23}Na).
Le noyau d'hydrogène est particulièrement intéressant puisqu'il ne présente qu'un seul proton, son moment magnétique est élevé avec un phénomène de résonnance marqué, et surtout, il constitue la grande majorité des tissus biologiques (au moins les 2/3 de l'organisme humain). Le principe de l'IRM est basé sur les propriétés de RMN du noyau d'hydrogène.

2.2.2 La Résonance magnétique

La RMN, comme nous l'avons déjà vu, repose sur le couplage entre le moment magnétique du noyau des atomes et le champ magnétique externe. Il s'agit plus précisément de l'étude des modifications de l'aimantation des noyaux d'une substance sous l'action conjointe de deux champs magnétiques : un champ magnétique statique fixe et élevé (B_0) et un champ électromagnétique tournant (B_1).

Lorsque soumis à un champ magnétique externe, les protons, contrairement à ce qui pourrait être attendu, n'auront pas une réaction uniforme. En effet, ils se distribuent en deux populations par rapport à B_0 : une partie sera orientée de manière parallèle à B_0 et l'autre sera dans le sens contraire, donc antiparallèle. Généralement, cette particularité nécessite une double approche pour mieux comprendre le phénomène : une selon les règles de la mécanique classique de Newton, et l'autre selon les postulats de la mécanique quantique.

Nous simplifierons ici le propos pour plus de clarté. Lorsque les protons sont soumis à un champ magnétique uniforme B_0 de fréquence $\omega 0$, ils vont donc se répartir selon deux orientations : parallèle ou antiparallèle par rapport à B_0. (Equation 1) Mais ce positionnement n'est pas fixe à proprement parler et va décrire un mouvement complexe en double cône autour de B_0 appelé précession. (Figure 12)

$$\omega 0 = \gamma B0$$

Équation 1

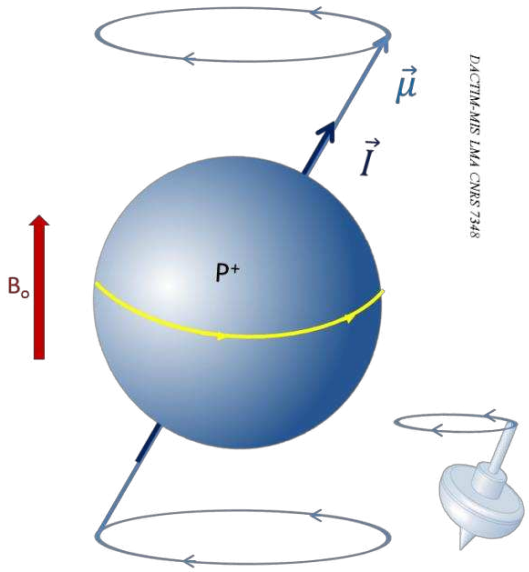


Figure 12 : Caractéristiques du proton soumis à un champ magnétique B0

La répartition des protons se fait telle qu'il y a légèrement plus de protons parallèles qu'antiparallèles par rapport à B0. Ces protons parallèles en « excès » sont à l'origine du vecteur d'aimantation longitudinal M_z qui à l'équilibre devient : Mz_0.

Le phénomène de résonance apparait lorsque, à l'état d'équilibre précédent, on applique une onde électromagnétique de radiofréquence (RF) B_1 telle que la fréquence de rotation ω_r de B1 est identique à celle des protons dans B0 (Fréquence de Larmor). On observe alors un mouvement de double précession caractérisé par l'égalisation des protons sur deux niveaux d'énergie conduisant à une disparition de l'aimantation M_z longitudinale et à la mise en phase des spins entraînant la création de l'aimantation M_{xy} transversale. (Figure 13)

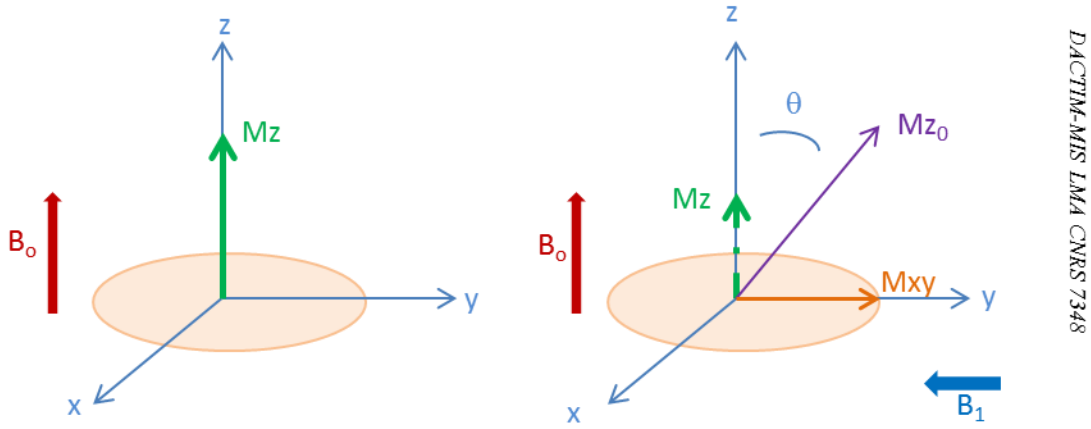


Figure 13 : Phénomène de résonance magnétique

En fin de compte, l'impulsion RF B1 va modifier les vecteurs M sur leur composante longitudinale et transversale par deux mécanismes : une transition sur le niveau de haute énergie et la mise en phase des protons.

2.3 PHENOMENE DE RELAXATION

L'onde RF est appliquée sous la forme d'impulsion, donc limitée dans le temps. À l'issue de l'impulsion, soit à la fin de l'excitation, le vecteur $\overrightarrow{M}$ va retourner à l'état d'équilibre (mouvement de précession autour de B0) : c'est la relaxation.

Ce phénomène de relaxation est divisé en deux correspondants à chaque vecteur, soit à deux types d'aimantation tissulaire transversale et longitudinale :

- T1 : rétablissement du vecteur transversal Mz par transitions inverses (antiparallèles → parallèles), passage du niveau de haute énergie E_2 à celui de basse énergie E_1 (Equation 2)
- T2 : diminution rapide du vecteur longitudinal Mxy par déphasage rapide des spins (Equation 3)

La temporalité de T1 et T2 dépend de la durée de l'impulsion, de l'intensité du champ magnétique créé et de la nature des tissus soumis à ce phénomène.

$$M_z(t) = M_z(0)\,(1 - e^{-t/T1})$$

Équation 2

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)\,e^{-t/T2}$$

Équation 3

Les temps de relaxation sont représentés par une exponentielle croissante pour les phénomènes transversaux et décroissante pour les phénomènes longitudinaux. Ces courbes sont spécifiques de chaque tissu biologique et la constante de temps est définie par T1 et T2. (Figure 14)

- T1 est la constante de temps pour que l'aimantation longitudinale M_z ait « repoussé » de 63%. En 2 T1= 87 %, en 3 T1 = 95 %.

- T2 est la constante de temps pour l'aimantation transversale ait diminué de 63%, soit un résiduel M_{xy} persistant de 37 %. En 2 T2 = 87 % (M_{xy} à 13%), 3 T2 = 95% (M_{xy} à 5%.

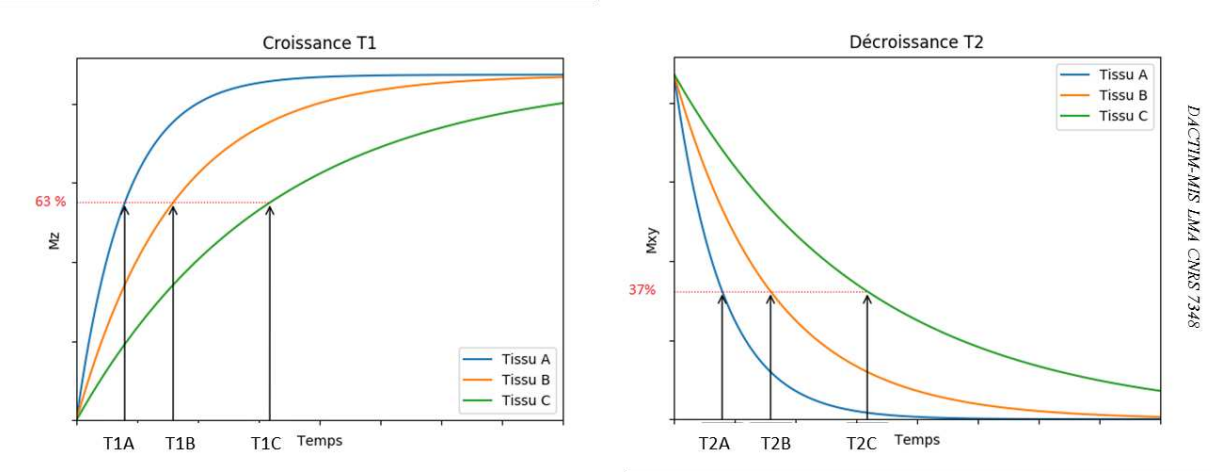


Figure 14 : Courbes de relaxation longitudinale T1 (à gauche) et de relaxation transversale T2 (à droite)

2.4 LE SIGNAL

Le but de l'exploitation de la résonance magnétique est, en fait, de récupérer le signal énergétique émis lors de la phase de relaxation que nous venons de détailler, notamment la période de déphasage des protons. C'est ce que l'on nomme la Free Induction Decay (FID).

Comme le déphasage des protons est progressif, le signal obtenu est sous la forme d'une sinusoïde amortie qui correspond à la courbe de décroissance de la valeur de l'aimantation transversale (M_{xy}). (Equation 4 et Figure 15)

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)\, e^{-t/T2^*} \cos(\omega 0.t)$$

Équation 4

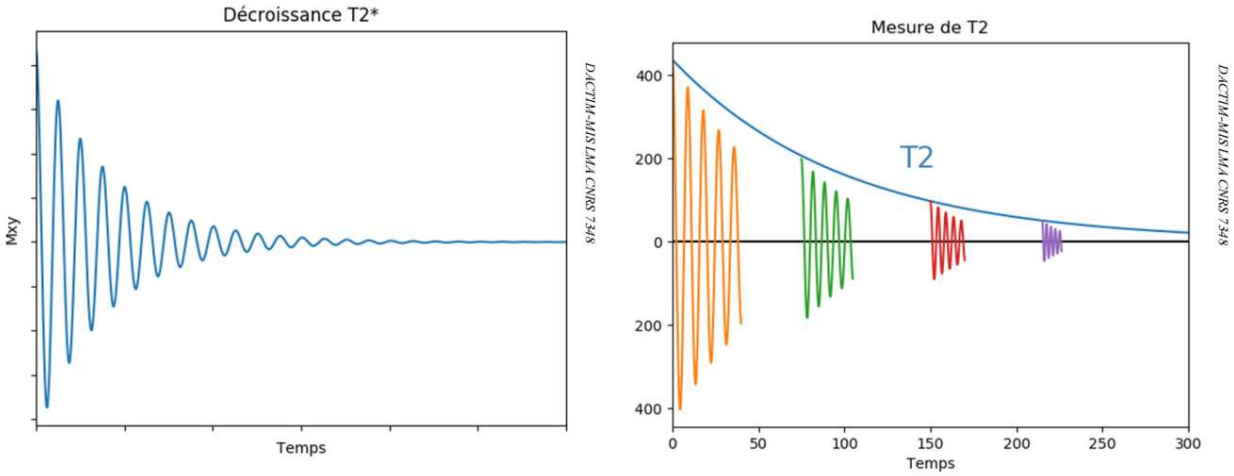


Figure 15 : Le signal RMN issu de la relaxation transversale Mxy

L'équation sus-citée nomme une valeur T2*, qui correspond à la décroissance réelle de M_{xy} du fait d'inhomogénéités microscopiques du champ magnétique. L'obtention d'un signal en « vrai T2 » nécessite la mise en place d'un écho de spin pour éliminer ces inhomogénéités. Le process comprend alors deux impulsions RF au lieu d'une : une première de 90° puis une deuxième de 180°. Cette dernière permet d'obtenir, après un certain temps (temps d'écho TE tel que 2TE/2 = TE), le signal dit d'écho de spin où les spins sont de nouveau « presque » en phase. (Figure16)

La séquence en écho spin est fondée sur deux paramètres fondamentaux :

— le Temps d'Écho (TE) qui est le temps entre la première impulsion et le recueil de l'écho de spin ;

— le Temps de Répétition (TR) qui est le temps écoulé entre deux impulsions de 90°.

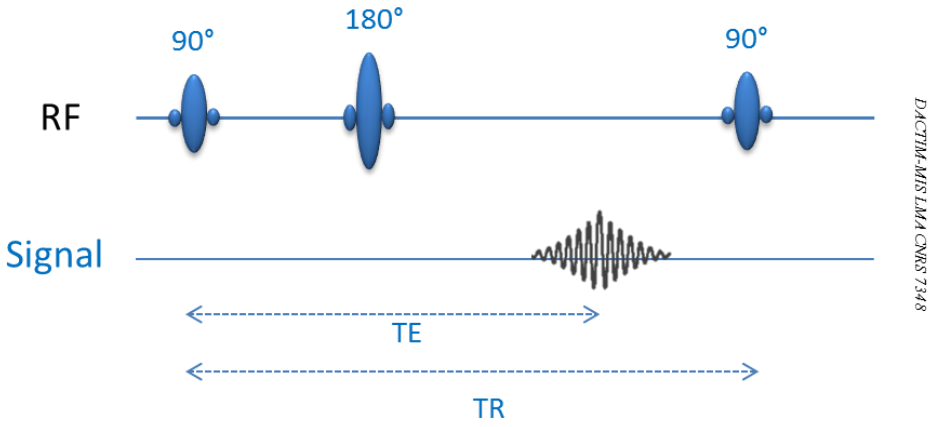


Figure 16 : Schéma d'une séquence d'écho de spin

Les paramètres TE et TR, en fonction de leurs valeurs, vont conditionner les pondérations en T1 ou T2 qui permettent, in fine, de distinguer les tissus entre eux. Le TR conditionne la pondération à 90°, donc en T1 dans le plan longitudinal. Un TR court permettra d'obtenir un signal élevé. D'un autre côté, le TE conditionne la pondération en T2 avec un signal mesuré dans le plan transversal. Plus le TE est long, plus la séquence donnera un signal élevé. Le tissu avec le T1 le plus court et/ou le T2 le plus long donnera le plus de signal (en image, le plus blanc).

2.5 CODAGE SPATIAL

Pour former une image, il faut localiser spatialement ce signal dans les trois directions de l'espace. Cette étape est possible grâce aux gradients de champs magnétiques appliqués dans les trois plans de l'espace à des moments différents de la séquence. (Figure 17)

Ces gradients sont des bobines permettant de sélectionner :

- une épaisseur, un plan de coupe ou encore un volume à explorer / champ de vue ou FOV (field of view)
- à l'intérieur du volume prédéfini, la position de chaque point sera codée verticalement et horizontalement par l'application d'un gradient de codage de phase et d'un gradient de codage en fréquence.

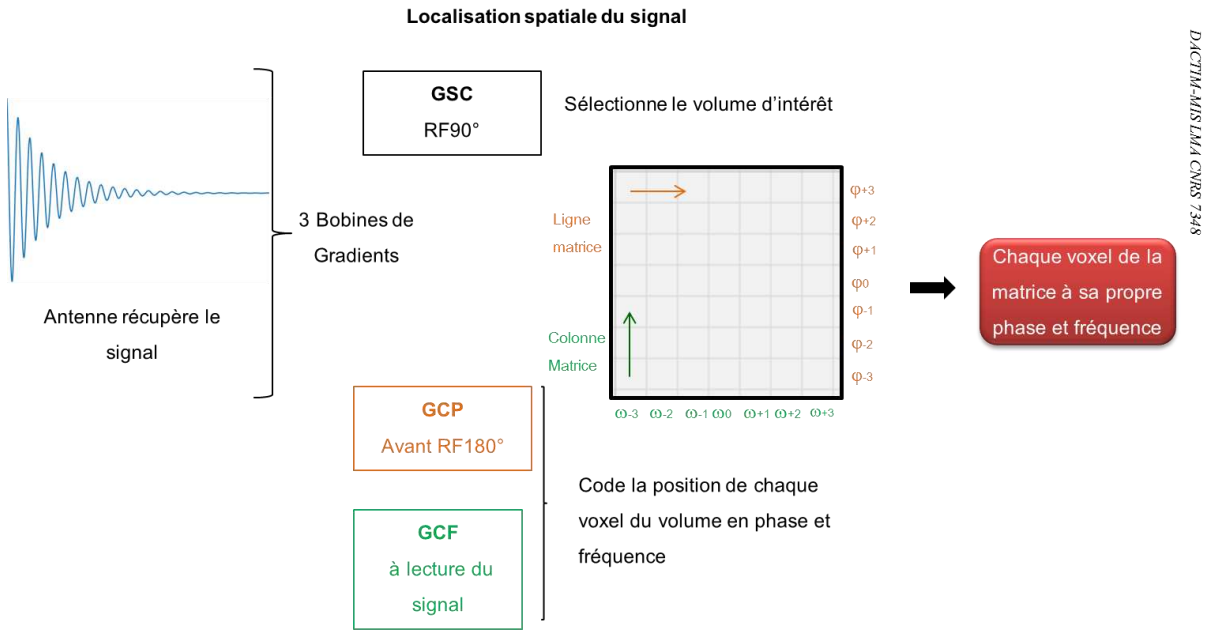


Figure 17 : Codage spatial du signal au moyen des gradients de champ magnétique

Le codage spatial du signal est obtenu par codage de la phase dans une direction du plan et de la fréquence dans l'autre direction. (Figure 18)

Il s'agit en fait de s'appuyer sur les gradients de champs magnétiques tels que :

- Le gradient de sélection de coupe GSC détermine le volume à explorer, formant ainsi une matrice. Ce gradient est appliqué au moment des impulsions RF
- Le gradient de codage de phase GSP permet le codage horizontal de chaque point dans la matrice. Il est appliqué avant l'impulsion de RF de 180°
- Le gradient de codage en fréquence GSP permet le codage vertical de chaque point dans la matrice. Il est appliqué lors de la mesure du signal

De fait, chaque point, compris dans le volume prédéfini / la matrice, est caractérisé par sa propre phase et sa propre fréquence.

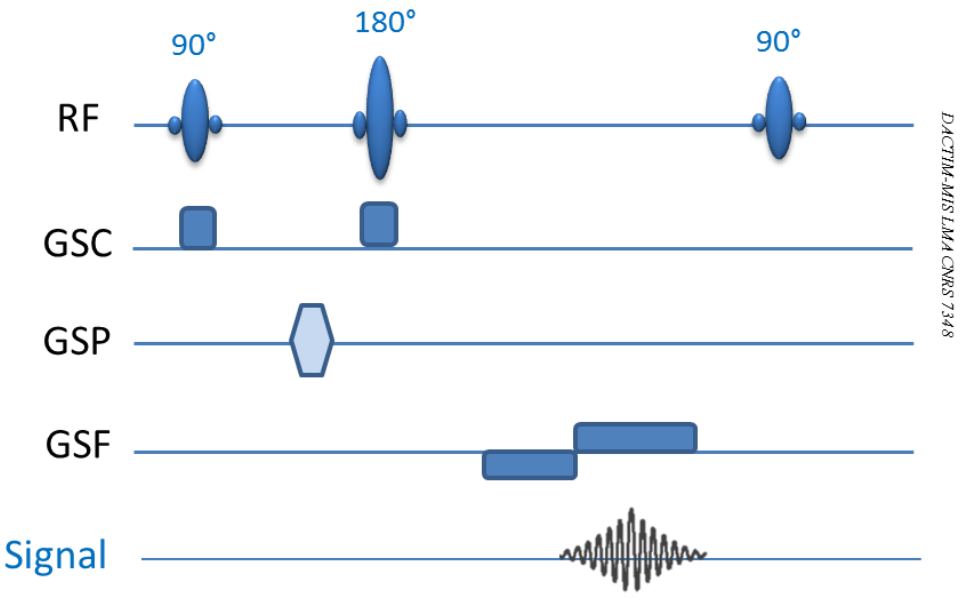


Figure 18 : Chronogramme de la séquence d'écho de spin

2.6 DU SIGNAL A L'IMAGE

Le codage spatial du signal réalisé, il est possible de transformer l'information de la matrice contenant l'information en phase et fréquence pour chaque voxel en image. Lorsque le système recueille le signal, il remplit un espace mathématique appelé espace de Fourier ou espace des K, cet espace contient toutes les informations nécessaires à la formation de l'image : intensité, fréquence et phase. La transformée de Fourier inverse permet de traduire mathématiquement ces informations fréquentielles et temporelles en niveau de gris. (Equation 5)

$$S(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{\infty}^{-\infty} S(\omega) e^{i\omega t} d\omega$$

Équation 5

L'intensité et la durée d'application des gradients de codage de phase et de fréquence va modifier l'emplacement des données dans l'espace K. En effet, un gradient de faible intensité codera pour de basses fréquences spatiales et génèrera le contraste de l'image. Un gradient de forte intensité, au contraire, code pour les hautes fréquences spatiales et génèrera la résolution spatiale de l'image. Au sein de l'espace K, les basses fréquences spatiales sont au centre et les hautes fréquences à la périphérie. (Figure 19)

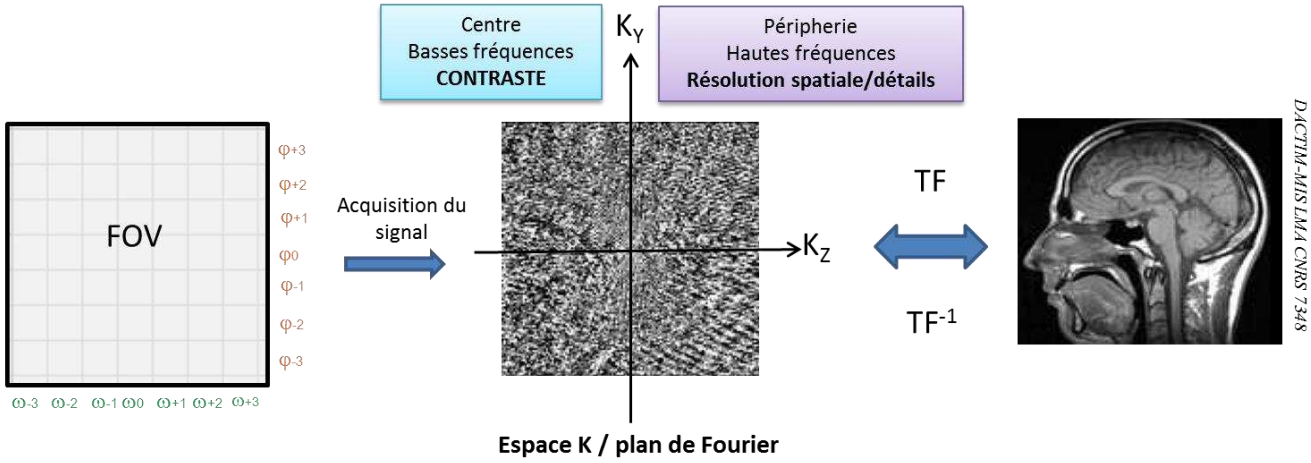


Figure 19 : Du signal à l'image

2.6.1 Qualité de l'image

Les paramètres permettant de valider objectivement la qualité de l'image IRM sont : la résolution spatiale, le contraste, le bruit et les artéfacts.

- La résolution spatiale s'évalue en taille de voxel : plus le voxel est petit, plus la résolution est élevée et donc la finesse de l'image grande.
- Le contraste dépendra du type de séquence utilisée.
- Le bruit est enregistré en provenance des structures environnantes et pollue donc les informations du tissu cible. Pour le limiter, le volume de réception de l'antenne et la taille du voxel ont un impact. Plus il y a de signal dans la zone d'intérêt, plus le rapport signal sur bruit s'améliore.
- Les artéfacts qui peuvent être de plusieurs ordres dans le cadre de l'IRM : métallique (distorsion du champ magnétique en lien avec la présence de matériel ferromagnétique), mouvements (flou de l'image / image fantôme), repliement (projection d'une surface hors du champ de vue en controlatéral de l'image), troncature (bandes sombres et claires en rapport avec une différence de résonance élevée comme entre l'os et la graisse), déplacement chimique (différence des protons des molécules d'eau et de graisse), susceptibilité magnétique (juxtaposition de deux structures ayant des susceptibilités magnétiques très différentes : air et tissu par exemple).

2.7 LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE : SRM-^{1}H

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une séquence d'IRM permettant d'accéder aux concentrations de divers métabolites d'un tissu, dans un volume donné lors d'un examen IRM. Elle est basée sur le déplacement chimique de ces substances. La SRM repose sur un principe fondamental que tout proton bénéficie d'un environnement électronique particulier qui lui confère une fréquence propre. Ainsi, chaque molécule résonne à une fréquence différente des autres. Elle peut alors être identifiée sur forme d'un déplacement chimique δ par rapport à une autre molécule de référence. Ce phénomène peut s'expliquer simplement par celui de l'eau et de la graisse (Figure 20).

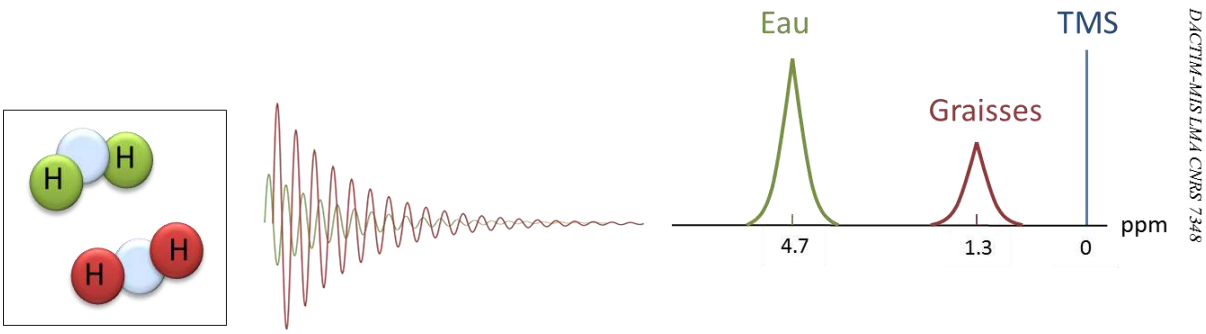


Figure 20 - Déplacement chimique de l'eau et de la graisse

Le principe d'excitation de certains noyaux (hydrogène ^{1}H, phosphore ^{31}P, carbone ^{13}C…) est le même que ce que nous venons de voir, mais le traitement du signal est différent, car il ne s'agit pas d'obtenir une image anatomique, mais un spectre donnant des informations sur le contenu biochimique du tissu étudié. Chaque noyau a une fréquence de résonance différente qu'il faudra utiliser en fonction du noyau cible et des métabolites que l'on souhaite mettre en évidence. Ainsi, pour chacun de ces noyaux une chaine de radiofréquence propre doit être utilisée pour réaliser l'examen (Tableau 1).

Ce déplacement chimique s'exprime sous forme d'un spectre de raies (résonances), correspondant chacune à un groupement chimique. Il s'exprime en ppm (partie par million) par rapport à une référence 0, le tétraméthylsilane (TMS). C'est un nombre sans dimension représenté sur une échelle de 0 à 4,5ppm se lisant de droite à gauche. La surface sous la raie de résonance est proportionnelle à la quantité de noyaux contenus dans une molécule.

Pour une molécule donnée la fréquence de résonance est ω_n, le déplacement chimique δ est défini par l'équation suivante : (Equation 6)

$$\delta = \frac{\omega_n - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} 10^6$$

avec ω_{ref} fréquence de résonance de référence.

Équation 6

Noyaux	Fréquence de Résonance (MHz/T)
^{1}H	42,6
^{31}P	17,2
^{13}C	10,7
^{23}Na	11,3
^{19}F	40,1

Tableau 1 – Noyaux le plus souvent utilisés en SRM

La SRM utilise le même matériel qu'en imagerie (même antenne sauf en traitement multinoyaux), mais nécessite un champ principal (puissance de l'aimant de la machine IRM) supérieur ou égal à 1,5 T et homogène. Les réglages de la machine sont donc plus complexes que pour de l'imagerie simple.

Revenons sur la représentation des données SRM. Tout d'abord, il est important de considérer que le déplacement chimique est spécifique pour chaque métabolite contenant le noyau d'atome choisi (par exemple ^{1}H), en faisant sa « signature » RMN. Sur le spectre issu des données récupérées, on observe des raies ou groupes de raies : les multiplets (doublets, triplets) qui représentent chaque groupement chimique. Les multiplets sont liés au phénomène de couplage de spin. Le graphe est défini en abscisse par une graduation en partie par million (ppm) avec une référence 0 à droite de l'axe, qui, en SRM-^{1}H, correspond au tétraméthylsilane (TMS) ; en ordonnée par l'intensité du signal. L'aire sous la courbe/raie représente la quantité de noyaux du groupement chimique donné, donc la concentration en métabolite.

Nous allons voir à présent qu'il est possible de réaliser deux types de séquence en SRM : la spectroscopie monovoxel et celle en multivoxel. Pour plus de clarté, nous nous consacrerons à la SRM-^{1}H pour expliquer les principes des différentes séquences.

2.7.1 Les techniques de spectroscopie par résonance magnétique

2.7.1.1 *Monovoxel ou Single Voxel Spectrometry (SVS)*

Cette méthode d'acquisition permet d'acquérir un volume d'intérêt par l'intersection de trois plans orthogonaux en appliquant successivement des impulsions sélectives (RF) dans chaque direction de l'espace x, y et z. Ensuite, on excite une coupe par un gradient associé à une impulsion RF. Le signal du volume d'intérêt correspond à l'intersection de ces trois plans (Figure 21). Cette séquence permet d'obtenir un spectre d'un volume unique compris entre 1 à 10 cm3 avec un temps d'acquisition inférieur à 5 minutes (Figure 21 et 22). Cette séquence possède un très bon rapport signal sur bruit lui permettant ainsi une quantification fiable des métabolites.

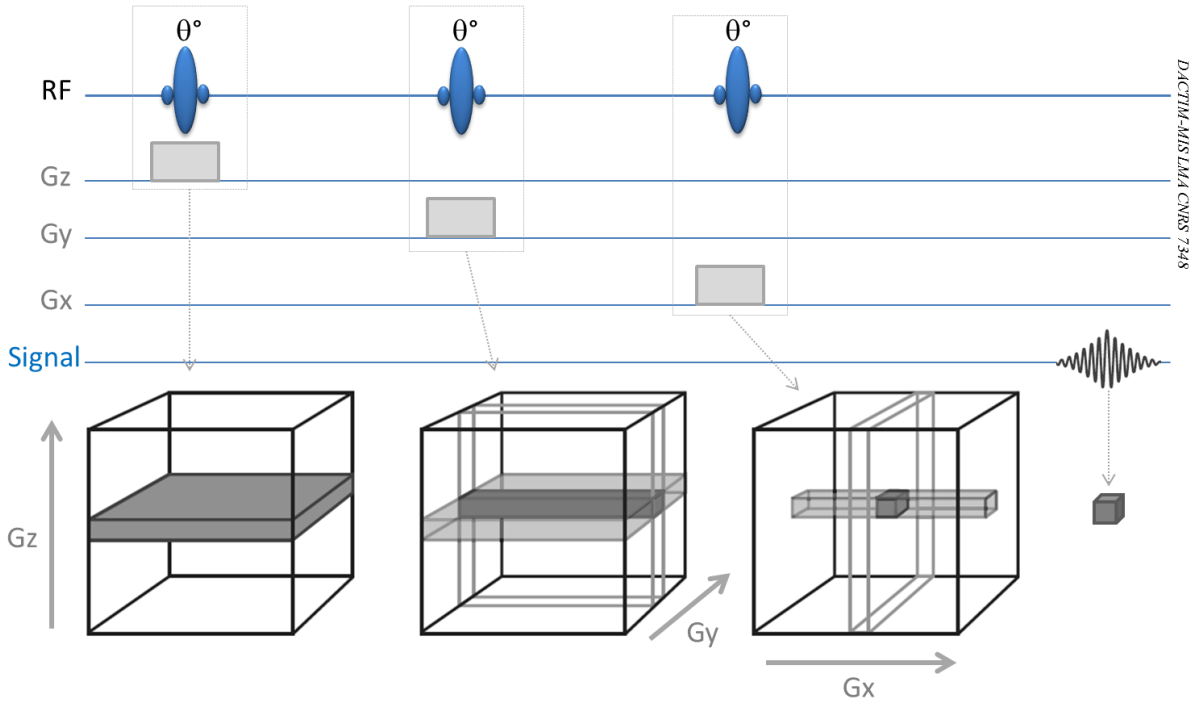


Figure 21 - Principe d'acquisition de la SRM monovoxel

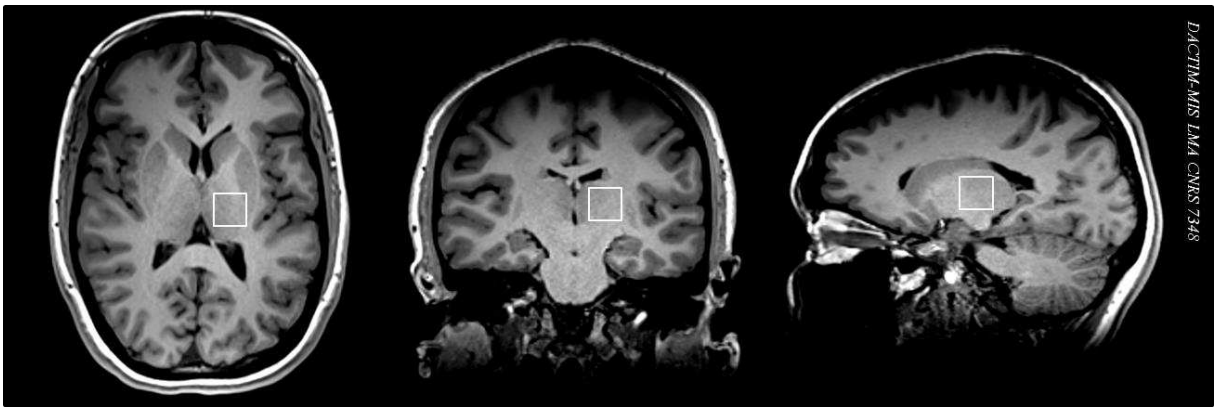


Figure 22 - Placement d'un VOI (voxel of interest) monovoxel dans le thalamus dans les trois plans de l'espace

Contrairement aux autres séquences IRM qui se basent sur la détection du signal de l'eau pour reconstruire les images, la SRM du proton (SRM-^{1}H) doit soustraire le signal de l'eau pour détecter le signal des métabolites d'intérêt (Figure 23).

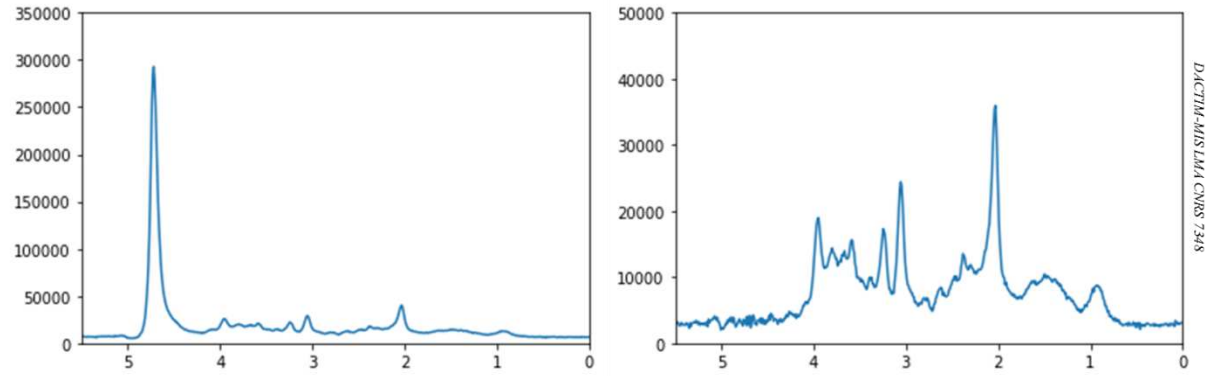


Figure 23 - Suppression du pic de l'eau . À gauche, SRM 1H sans suppression du pic de l'eau à 4.7ppm masquant les autres métabolites. À droite, suppression du pic de l'eau laissant apparaitre les principaux métabolites présents dans le spectre proton.

Dans le cerveau, la concentration des atomes d'hydrogène de l'eau est comprise entre 80 et 100 mM alors que celle des métabolites détectables est inférieure à 10 mM. Si le signal provenant de l'eau n'est pas éliminé, le spectre proton obtenu en SRM est dominé et distordu par ce signal intense à 4,7 ppm. La suppression du signal de l'eau est réalisée par la séquence CHESS (CHEmical Shift selective Saturation) placée avant l'impulsion d'excitation de la séquence PRESS ou STEAM. La CHESS consiste à « saturer » l'eau tissulaire dans les 3 directions en appliquant trois impulsions de 90° à la fréquence de résonance de l'eau. (Figure 24)

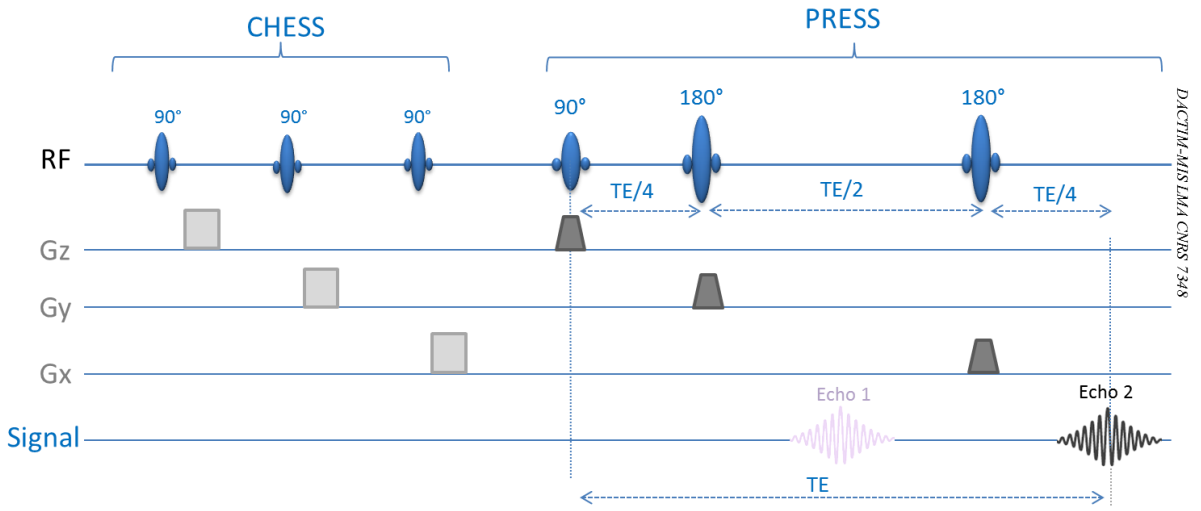


Figure 24 - Principe de la séquence PRESS précédée de la séquence CHESS

En SRM monovoxel, il est possible d'utiliser deux types de séquence de localisation : le STEAM ou Stimulated Écho Acquisition Mode qui repose sur l'utilisation de 3 impulsions à 90° de sélection de tranches et le PRESS (Point RESolved Spectroscopy) qui permet de refocaliser sélectivement, avec des temps d'écho successifs, le signal provenant de trois tranches (Figure 24). Théoriquement, pour un même temps d'écho, la séquence PRESS permet de recueillir deux fois plus de signal d'un volume donné que le STEAM.

Le rapport signal sur bruit de ces séquences est déterminé à partir du temps d'écho (TE) qui gère le délai d'enregistrement des signaux après la phase d'excitation. La séquence STEAM utilise des TEs très courts (15 à 20ms) lui conférant un rapport signal sur bruit plus faible que celui de la séquence PRESS. La PRESS utilise un un TE court (35 ms) et un TE long (135 ms ou 270 ms) et donnant accès aux métabolites qui possèdent différents temps de relaxation TE (Figure 25)

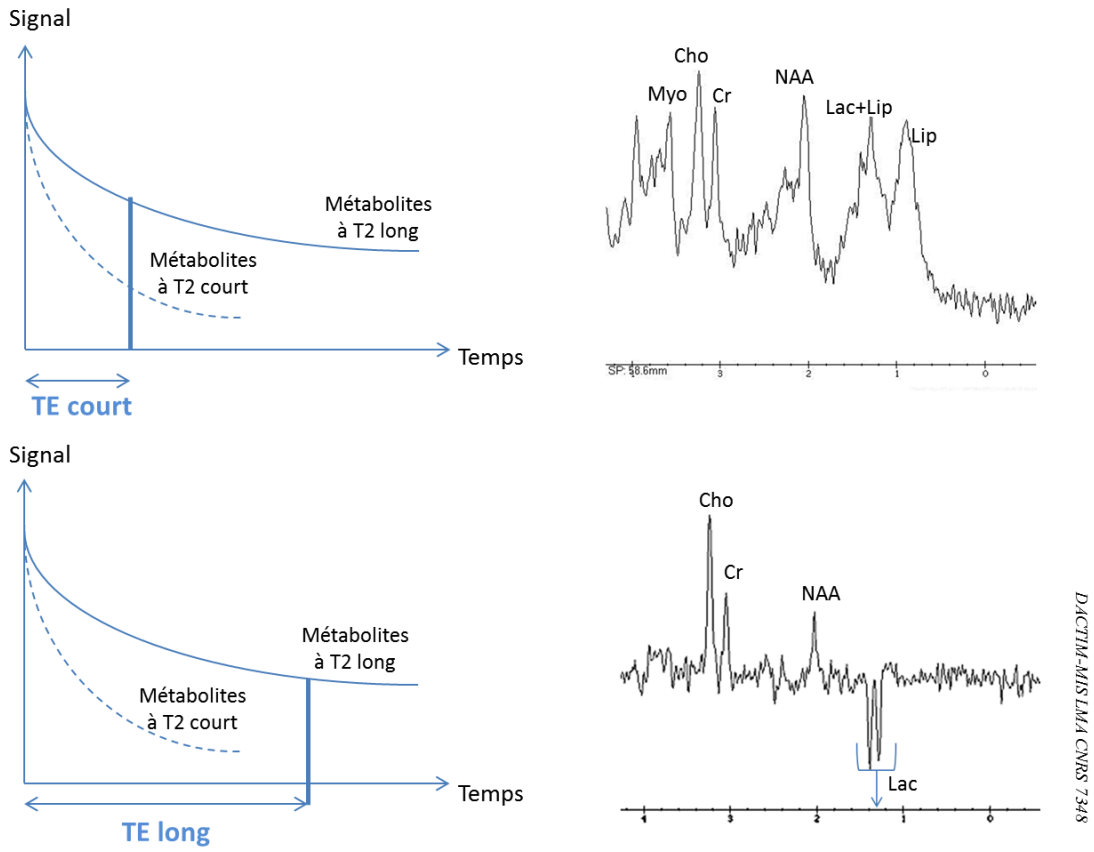


Figure 25 - courbe de relaxation T2 des métabolites et Spectres SRM- ^{1}H. (A) : TE court. (B) : TE long

- À TE court, on mesure les signaux du N-AcétylAspartate (NAA), Choline (Cho), Créatine (Cr), complexe glutamate-glutamine (Glu/Gln) et myoInositol (mI).
- À TE long, on mesure les signaux du NAA, de la Cho et de la Cr à temps de relaxation maximum donc à leur concentration maximum dans les tissus.

En SRM-^{1}H, les métabolites détectables doivent avoir une concentration supérieure à 1mM. Cette technique ne permet donc pas l'accès direct à la plupart des neurotransmetteurs : acétylcholine, norépinephrine, dopamine et sérotonine. Les principaux métabolites détectés en SRM-^{1}H sont :

- Les amino-acides : N-Acétyl Aspartate, Glutamate
- Les amines : Glutamine, Choline, Créatine
- Les sucres : myo-Inositol
- Autres : lactate, lipides libres

Ces métabolites sont impliqués dans différents cycles cellulaires : le cycle de Krebs pour le NAA et la choline, l'oxydoréduction cytoplasmique pour la choline et le myo-Inositol, l'oxydoréduction mitochondriale pour le Glutamate, le GABA et la Glutamine. Ils sont le reflet de différentes fonctions que nous allons détailler (Figure 26) (46).

- Le **N-Acétyl Aspartate (NAA)** est un marqueur quantitatif de souffrance neuronale. La physiologie du NAA est mal connue. Il s'agit d'un marqueur intracellulaire de la fonction neuronale lié à la phosphorylation oxydative mitochondriale (47) et qui semble être une mesure indirecte de l'intégrité neuronale et l'abondance synaptique (48). Certains travaux, sur le modèle murin notamment, lui attribuent une localisation dans les oligodendrocytes : le NAA serait donc aussi un marqueur axonal. (49–51)

- La **Créatine (Cr)** est impliquée dans le système de transport à haute énergie (source de phosphate pour convertir l'ADP en ATP dans la mitochondrie). Dans un contexte pathologique, le pic n'est pas affecté et sert de référence. Ainsi, la valeur de Cr est prise en compte pour le calcul de ratios de métabolites (NAA/Cr et Cho/Cr).

- La **Choline (Cho)** est un marqueur de souffrance membranaire. Elle est impliquée, ainsi que tous ses dérivés (comme le neurotransmetteur acétylcholine, les dérivés de la phosphatidylcholine membranaire et la bétaïne) dans le métabolisme et la structure des phospholipides membranaires (phosphatidylcholine et sphingomyéline) et de leurs précurseurs.

- Le **Glutamate (Glu)** est un neurotransmetteur d'excitation, il est associé à la **Glutamine (Gln)**, un produit de la réaction du glutamate avec l'ammoniac (la glutamine est augmentée dans les anomalies du métabolisme de l'ammonium). Les signaux de Gln et Glu ne sont pas distinguables, ils sont donc notés Glx. L'**acide gamma-amino butyrique (GABA)** est un neurotransmetteur impliqué dans la communication des neurones courts.

- Le **myo-Inositol (mI)** est un marqueur de souffrance gliale, mais ses fonctions ne sont pas clairement identifiées. Il serait impliqué dans les échanges transmembranaires. L'augmentation du myo-Inositol est généralement rencontrée au cours de processus qui impliquent une activation gliale ou une gliose. La diminution de l'Inositol est parfois reliée à des phénomènes d'hyperosmolarité.

- Le **lactate** (Lac) apparait sur le spectre sous la forme d'un doublet. La présence de lactate est considérée comme témoignant d'une situation pathologique. Cependant depuis peu, la présence de lactate en condition physiologique dans le cerveau a été démontrée (52–55). Sa concentration augmente en cas d'activation du métabolisme anaérobie (ischémie, crises convulsives par exemple…). (Figure 27)

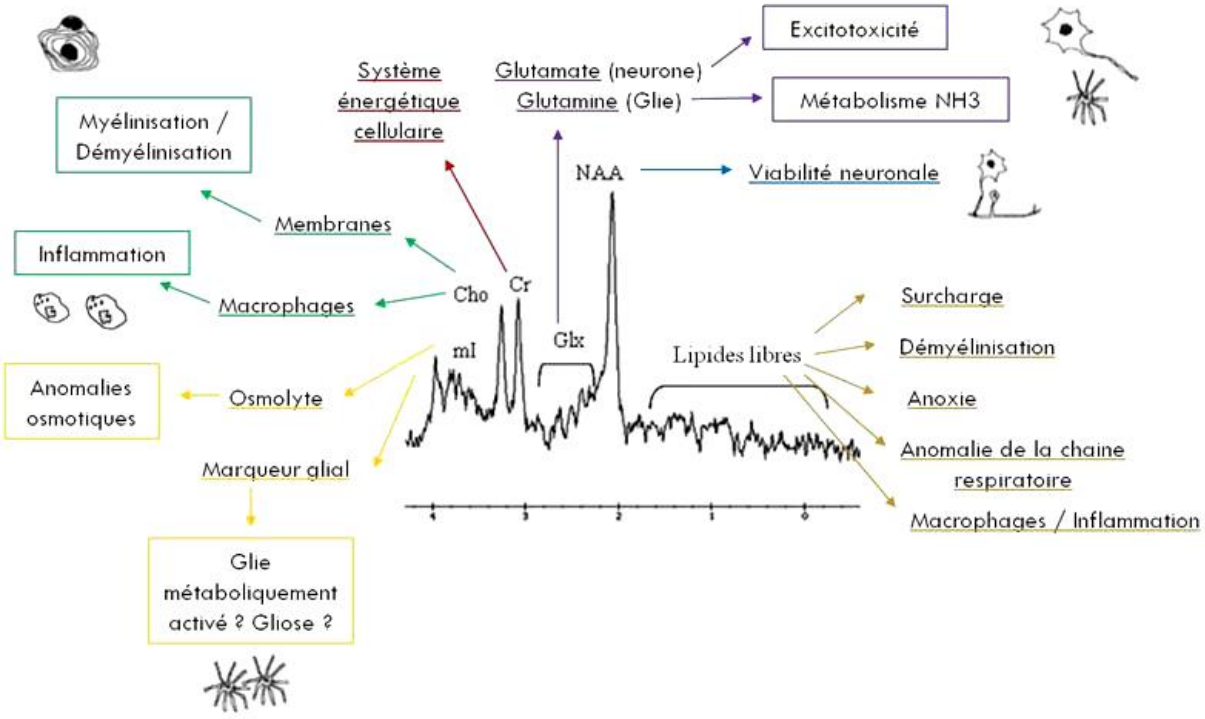


Figure 26 - Fonctions des métabolites SRM-^{1}H (spectre TE court)

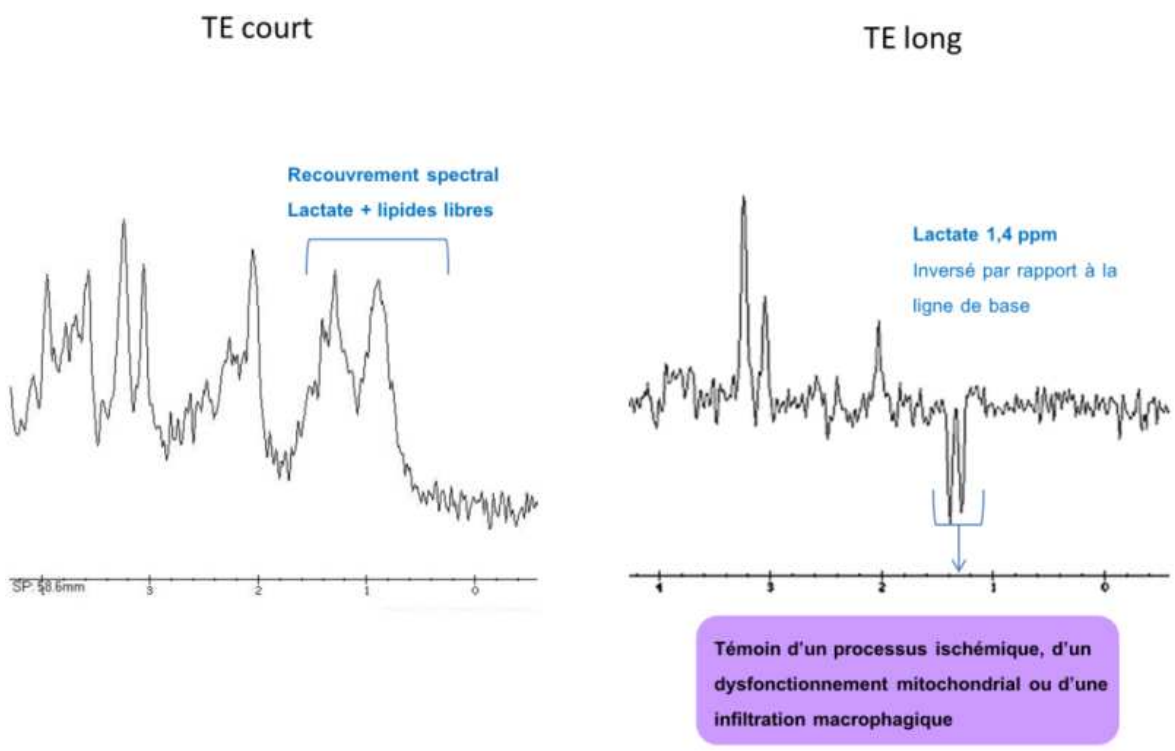


Figure 27 : Spectre proton en condition pathologique montrant à TE court et TE long la présence de lactate et de lipides libres

2.7.1.2 ***Multivoxel ou Chemical Shift Imaging (CSI)***

La spectroscopie multivoxel ou (chemical shift imaging CSI) permet d'échantillonner un volume en trois dimensions ou un plan de coupes en deux dimensions (Figure 28). Sur ce type de séquence, la séquence CHESS est également appliquée pour supprimer le signal de l'eau puis une impulsion sélective dans un axe permet de définir le plan de coupe et des gradients de phase dans les deux autres axes associés à des impulsions RF codent la position des voxels. Le volume d'acquisition peut dépasser les 100 cm3 et est segmenté en sous-volumes. La présentation de l'information peut se faire de deux façons distinctes, soit sous forme de spectres identifiés qui seront reliés à un voxel, soit sous forme d'une cartographie métabolique associée à une échelle de couleur qui permettra d'observer la distributivité d'un métabolite par rapport à un autre ou alors un rapport de deux métabolites (Figure 29).

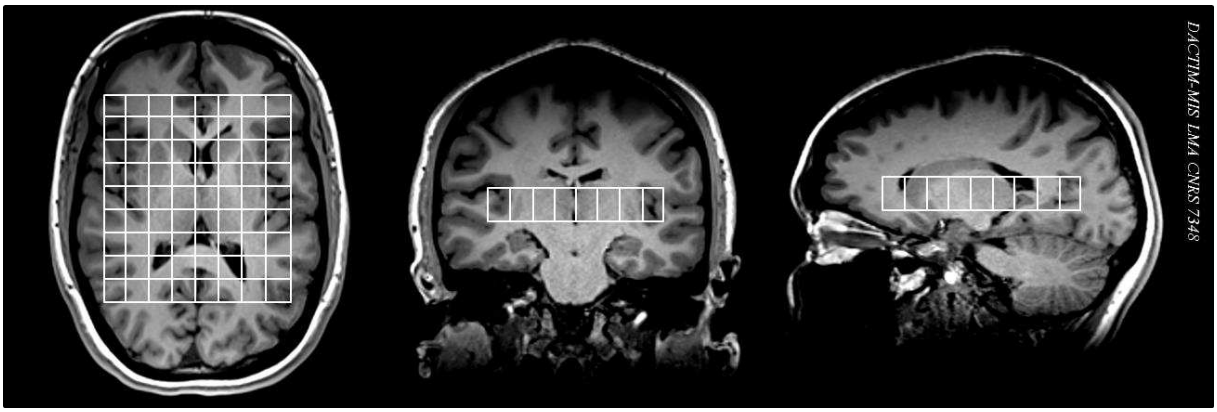


Figure 28 - CSI /Multivoxel placé sur la hauteur des noyaux gris centraux.
Coupes axiale, sagittale et coronale.

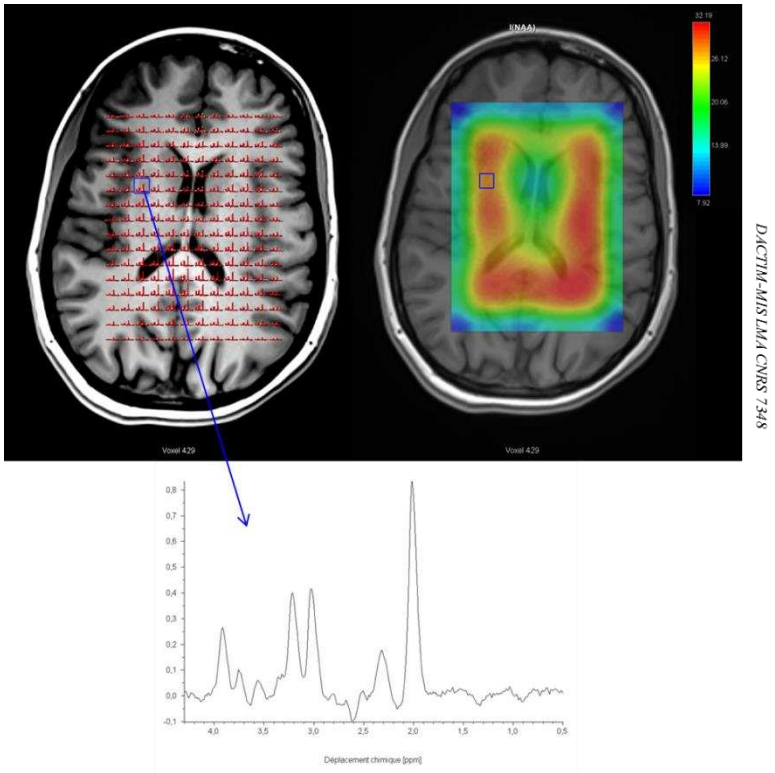


Figure 29 - Cartographies en CSI-1H.
À gauche, cartographie spectrale donnant accès au spectre de chaque sous-voxel, à droite, cartographie métabolique couleur des concentrations de NAA

La distribution des métabolites est hétérogène dans les différentes régions du cerveau ou en cas de lésions tissulaires locales comme les tumeurs cérébrales ou plaques de démyélinisation. La spectroscopie par résonance magnétique du proton 2D ou 3D multivoxel (CSI) est la méthode usuelle d'exploration. Cette technique permet de couvrir une coupe d'épaisseur 20mm environ ou le volume du cerveau dans son ensemble. Ce volume est subdivisé en voxels au sein desquels on retrouvera de manière simultanée les signaux des métabolites.

L'une des problématiques de cette technique, très souvent sous-estimée, est l'artéfact de décalage chimique ou erreur de déplacement chimique (Chemical Shift Displacement Error CSDE). En effet, du fait de l'utilisation :

- de bobine émettrice de diamètre important
- d'antenne réceptrice multicanaux
- d'impulsions RF en bandes de plus en plus étroites

et sachant que le déplacement chimique en Hz augmente avec le champ magnétique, l'on comprend facilement que le CSDE à 3T devient important et ne peut être ignoré dans la conception technique de l'exploration en spectroscopie.

Pour résoudre ce problème, plusieurs solutions ont été développées notamment la séquence OVERPRESS de General Electric (56,57) et plus récemment la séquence LASER (localized by adiabatic selective refocusing pulse) (58) ou sa forme simplifiée la semi-LASER (59) utilisant des impulsions adiabatiques développées dans les années 1990 (60,61).

Les impulsions adiabatiques sont des impulsions RF modulées en amplitude et en fréquence qui sont relativement insensibles à l'inhomogénéité du champ B1 et aux effets de décalage en fréquence. Ces impulsions adiabatiques peuvent être des impulsions d'excitation, de refocusing et d'inversion et ont pour caractéristiques :

- moins sensibles aux erreurs d'étalonnage des ondes RF et donc aux inhomogénéités de champ
- permettant une manipulation des spins précise sur une gamme élevée de niveaux de puissance des ondes RF
- minimisant le chauffage des échantillons et le taux d'absorptions spécifique (SAR)

La conception des impulsions adiabatiques est assez complexe, souvent segmentée en fonctions hyperboliques tangentes ou sécantes, avec modulation indépendante d'amplitude et de fréquence (ou de phase). (62,63)

La séquence LASER consiste en l'application d'une impulsion RF adiabatique de 90° d'excitation non sélective suivie de trois paires d'impulsions RF hyperboliques sécantes (HS) à 180° refocusing (recentrant) le signal dans les trois directions pour le localiser. L'association d'une seule de ces impulsions HS avec un gradient de sélection de coupe produit une variation de phase de premier ordre importante sur l'ensemble du spectre (il existe plusieurs ordres de variation, plus l'ordre est élevé plus les variations sont importantes). Deux HS consécutives sont nécessaires pour s'affranchir de cette variation de phase. Ainsi la

séquence LASER permet d'obtenir un profil d'excitation plus uniforme et réduit le CSDE grâce aux impulsions HS de grande largeur de bande. Le nombre d'impulsions HS dans la séquence LASER nécessite une puissance des impulsions RF plus élevée ainsi que des temps d'écho TE assez long comparés aux séquences de SRM conventionnelle.

Une alternative intéressante est la séquence semi-LASER (Figure 30). Cette méthode utilise une impulsion RF non adiabatique à 90° sur la sélection de coupe suivie de deux paires d'impulsions HS comme dans la LASER. Le temps d'écho TE est défini par les temps de l'impulsion à 90°, des impulsions HS refocusing et des temps entre chaque impulsion. La séquence semi-LASER permet de corriger les inhomogénéités de B_1, de diminuer la puissance des impulsions RF et d'utiliser des temps d'écho plus courts conduisant à un faible CSDE (<10% eau/lipides à 3T) et une bonne résolution spectrale sur l'ensemble du VOI d'acquisition, même en périphérie. (59)

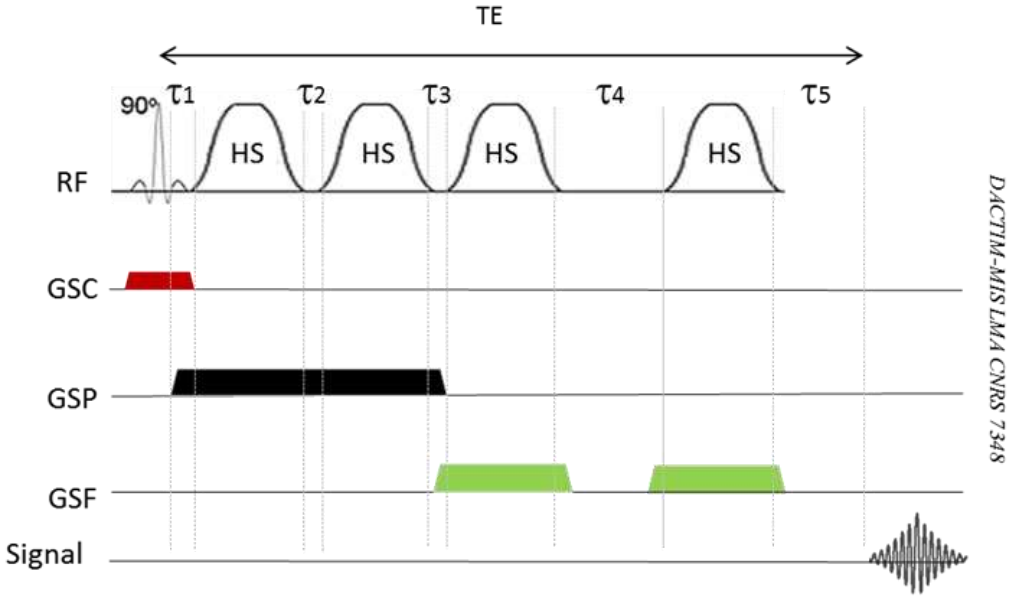


Figure 30 - Chronogramme de la séquence semi-LASER

2.7.2 Post-Traitement

Le post-traitement en spectroscopie quel que soit le noyau étudié, nécessite plusieurs étapes qui sont décrites dans la Figure 31 avant d'aborder la quantification des différents métabolites.

L'analyse d'un spectre est une manœuvre bien plus difficile que l'interprétation d'une image IRM. En effet, il est nécessaire de s'assurer tout d'abord de la qualité de ce spectre avant de pouvoir l'exploiter. Il faut s'assurer de la bonne suppression du signal de l'eau, d'un rapport signal sur bruit satisfaisant, de la bonne séparation de chaque pic ou raie : notamment l'absence de coalescence des pics de choline et créatine. La ligne de base est aussi un élément important, car pour bien mesurer l'aire sous chaque pic, il est important que la ligne de base soit correctement corrigée et se rapproche le plus possible d'une ligne horizontale. Une fois la qualité du spectre assurée, il sera possible de passer à l'analyse à proprement parler du signal. Il s'agira alors d'identifier les pics de résonances et de quantifier les métabolites (mesure de l'aire sous le pic).

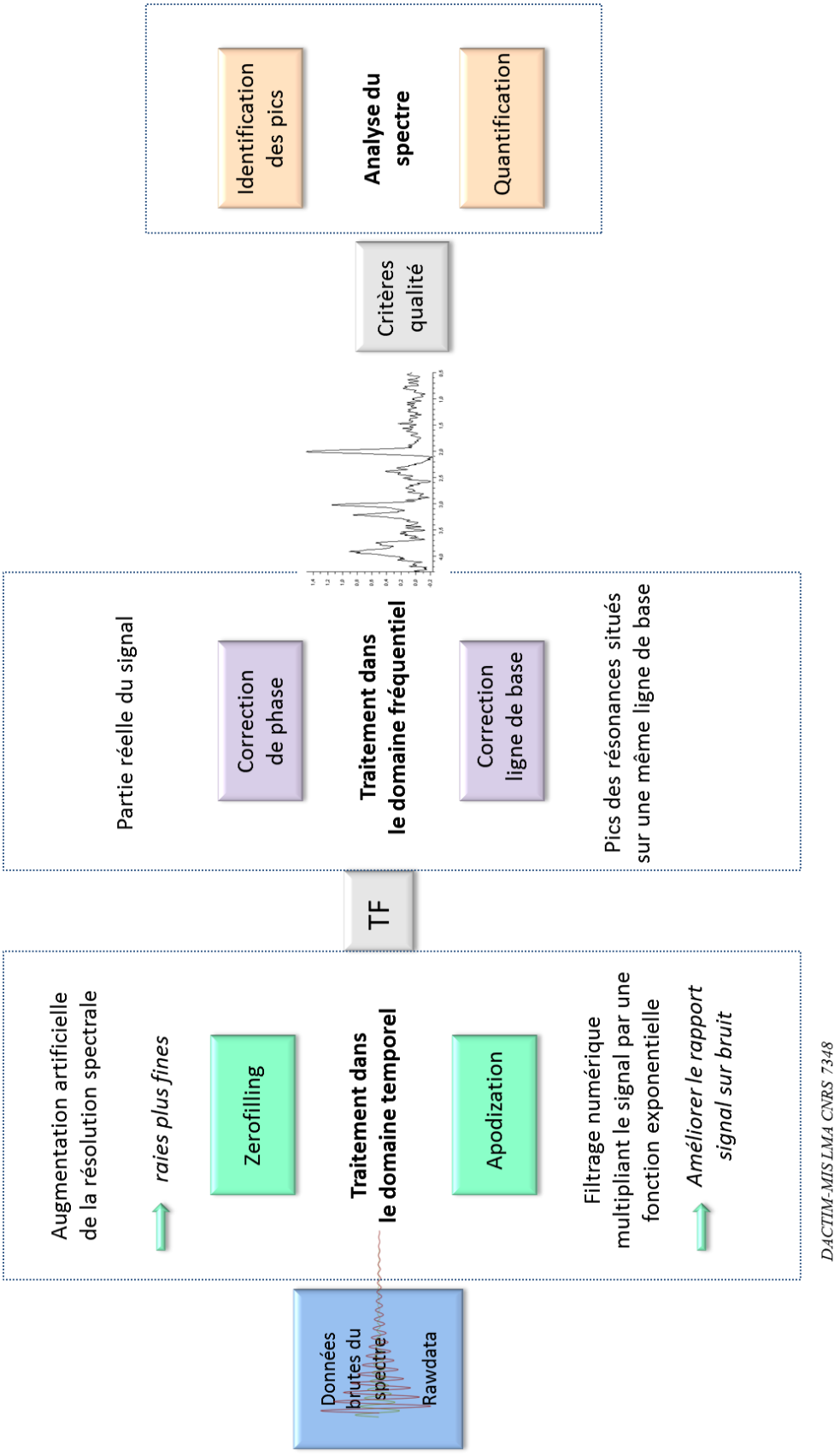


Figure 31 : Pipeline de post-traitement de données SRM

Une fois la qualité du spectre assurée, il sera possible de passer à l'analyse à proprement parler du signal. Il s'agira alors d'identifier les pics de résonances et de quantifier les métabolites (mesure de l'aire sous le pic).

La quantification est donc une étape délicate en spectroscopie, quel que soit le noyau utilisé. Elle repose sur le fait que l'intensité du signal est corrélée à la concentration du métabolite d'intérêt (repéré par sa position en fréquence). Il existe deux voies d'investigation : quantitative et qualitative.

- La voie quantitative a pour but d'accéder aux concentrations réelles des métabolites dans le volume d'intérêt, via l'utilisation de certains outils avancés comme jMRUI (Java-based MR user interface) (64), LC Model ou SAGE (Spectroscopy Analysis General Electric).
- La voie qualitative utilise le calcul de rapport ou de ratio en choisissant l'un des métabolites comme référence. Il s'agit alors d'étudier des rapports de concentrations de métabolites.

En SRM-^{1}H, le métabolite de référence le plus souvent utilisé dans les rapports est la créatine, car sa concentration reste relativement stable dans les différentes pathologies (65). On peut ainsi calculer les rapports Cho/Cr, NAA/Cr, notamment. Cette méthode présente l'avantage de ne pas être dépendante du signal ou d'une éventuelle contamination par le liquide cérébrospinal. Les concentrations des différents métabolites et les valeurs des différents rapports varient en fonction de plusieurs paramètres comme le temps d'écho, le temps de relaxation, l'âge du patient ou la région étudiée. Il est donc impératif lorsque l'on interprète un rapport de métabolite, de le comparer au parenchyme sain et/ou à des valeurs obtenues chez des sujets sains dans la même région, avec des paramètres d'acquisition similaires.

L'intérêt étant d'analyser de manière plus pertinente le fonctionnement cellulaire en partant de l'hypothèse que dans un fonctionnement sain, les métabolites sont dans des proportions stables les uns par rapport aux autres. La modification de ces rapports signerait alors un dysfonctionnement cellulaire.

Enfin, les protocoles d'analyse de données sont différents en fonction du type de pathologie étudiée. Dans les pathologies focales (ex. tumeur cérébrale), les données provenant des zones lésées peuvent être comparées aux valeurs de la région controlatérale saine et/ou aux valeurs,

à région identique, d'une population témoin. Pour les pathologies diffuses, les résultats sont comparés à ceux d'une population témoin.

2.8 CONCLUSION

L'IRM est une technique d'imagerie encore au grand potentiel. Bien comprendre les fondements physiques de la RMN est primordial pour poursuivre le développement des différentes séquences d'IRM. Dans ce contexte, la SRM a un rôle essentiel à jouer par l'apport original qu'elle donne, en tant que technique d'imagerie, sur les connaissances du métabolisme cérébral in vivo, et ce, en dehors de toute irradiation. Mais pour qu'elle soit pertinente dans ses applications, notamment médicales, il est nécessaire d'aller plus loin dans ses modalités d'utilisation.

3 REVUE DE LA LITTERATURE

3.1 SRM ET SUJETS SAINS

À ce jour, et de manière surprenante, nous n'avons trouvé que peu d'études sur le sujet de la reproductibilité des concentrations de métabolites cérébraux mesurées par la SRM.

Tout d'abord, Maton et al. (2001) ont étudié la reproductibilité des quantifications en SRM-^{1}H, à 1.5T, entre deux mesures au niveau de l'hippocampe à 3 semaines d'intervalle (8). Cette étude n'a recruté que 8 sujets sains. Ils ont retrouvé des variations entre 14 et 20 % pour les concentrations des trois métabolites : NAA, Cho, et Cr. Ces variations semblent importantes et les auteurs ont conclu dans ce contexte à une meilleure reproductibilité en faisant la moyenne de plusieurs voxels et en utilisant les ratios impliquant le NAA. Cette conclusion est à interpréter avec prudence, car nous ne connaissons pas les horaires des examens ni les techniques de placement des sujets dans l'IRM pour la reproductibilité du placement du voxel.

Par la suite, Okada et al. (2007) ont étudié la reproductibilité de la mesure de la concentration du myo-inositol sur 10 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer entre deux examens IRM (délai entre 2 et 14 jours) (10). Ces résultats sont bien entendu limités dans leur interprétation compte tenu de la population, de la taille de l'échantillon, et de l'absence de protocole cohérent pour décider du délai entre les 2 examens IRM et de l'horaire.

Plus récemment, Allaïli et al., 2015 (12) se sont penchés sur la reproductibilité des mesures de SRM-^{1}H à 3T dans l'hippocampe. Cette étude a porté sur dix sujets sains au cours de trois séances différentes, sur 3 jours consécutifs, à la même heure de la journée. Les auteurs ont conclu à un profil neurochimique fiable et reproductible dans ce contexte. De même, Bednařík et al., 2015 (13) ont étudié la reproductibilité de mesures SRM-^{1}H semi-LASER à TE court (TE = 28 ms), à 3T, au niveau hippocampique. Dix sujets sains ont participé à l'étude au cours de deux séances consécutives. Les conclusions vont dans le sens d'une bonne reproductibilité dans les conditions rapportées.

Terpstra et al., 2016 (66) ont étudié la reproductibilité des mesures chez 6 sujets sains, au niveau du CCP et du cervelet, en mesures SRM-^{1}H semi-LASER à TE court (TE = 26-28 ms). Les examens ont été reproduits 4 fois en une semaine et les auteurs ont mis en évidence une bonne reproductibilité.

Jensen et al., 2017 (67) ont évalué la fiabilité d'une séquence SRM-^{1}H à 3T au niveau du CCA rostral, sur 2 mesures successives à 6 minutes d'intervalle, chez 22 adolescents en bonne santé âgés de 12 à 14 ans. Les participants sont restés in situ entre les analyses successives. Les données quantitatives sont apparues comme en grande majorité reproductible, notamment concernant le glutamate.

Al-Iedani et al., 2018 (68) ont étudié la reproductibilité dans une journée des mesures de métabolites au niveau du gyrus cingulaire postérieur sur 6 sujets sains. Ils n'ont pas mis en évidence de différence significative.

Zhang et al., 2018 (69) ont évalué la reproductibilité des mesures dans le cortex moteur et l'hippocampe, en SRM-^{1}H à 3T avec la technique du monovoxel et celle du « whole brain » (WB-MRSI), chez 10 adultes sains. Les examens ont été reproduits à trois reprises à une semaine d'intervalle chacun. Les résultats sont en faveur d'une bonne reproductibilité, quelle que soit la technique employée.

Graf et al., 2019 (70) ont étudié la reproductibilité intra et inter-site des concentrations de métabolites mesurées en SRM-^{1}H à 3T, sur six sites anatomiques, chez 5 adultes sains. Les mesures ont été reproduites à 24h d'intervalle. Les auteurs ont conclu en faveur d'une haute reproductibilité des valeurs.

Arm et al., 2019 (71) ont utilisé la SRM-^{1}H dite bidimensionnelle (2D L-COSY), à 3T, pour évaluer la variabilité diurne des neuro-métabolites chez des dix sujets en bonne santé. Les résultats ont montré des variations diurnes statistiquement significatives, notamment des augmentations statistiquement significatives des ratios de métabolites entre 7h00 et 17h00 (N-AcétylAspartate, créatine, choline, myo-inositol, lipides, fucose, glutathion et homocarnosine). Les auteurs ont donc conclu que l'heure de la journée doit être prise en compte lors de la planification des études SRM afin d'éviter des résultats confondants.

Ainsi, peu d'études, et surtout sur des échantillons trop faibles (< 10 sujets) avec un protocole peu abouti, se sont intéressées à la validation de la reproductibilité des mesures de concentration de métabolites en SRM-^{1}H. Sans étude disponible dotée d'une puissance statistique suffisante, il n'est pas possible à l'heure actuelle d'affirmer que les concentrations de métabolites cérébraux sont stables sur 24h.

De ce fait, il n'est pas possible de conclure formellement sur les différences de concentrations des métabolites entre un sujet sain et un patient.

3.2 SRM ET TOC

La revue de la littérature des études en SRM dans les TOC, réalisée en amont de ce projet, montre des résultats disparates entre les études et peu exploitables (Tableau 2). Ce, du fait de plusieurs problématiques rencontrées : faibles échantillons (< 20 patients) (72–76), des techniques moins performantes utilisant préférentiellement des IRM 1,5T (77–80), non reproductibles, car ne fournissant aucune information visuelle du placement des voxels (81). Jusqu'à aujourd'hui, aucun résultat suffisamment puissant n'est paru (82,83). La technique et la méthodologie des études doivent encore être améliorées pour exploiter la SRM dans les TOC à son potentiel maximum.

Récemment, nous avons publié notre étude clinique qui est à l'origine de toute notre réflexion sur ce travail (4). L'objectif était de rechercher des modifications métaboliques chez 27 patients atteints de TOC sévère comparés à 23 sujets sains en SRM-^{1}H utilisant une IRM 3T. Comme annoncé plus haut, nous présenterons en détail les résultats de cette étude pour pouvoir les discuter dans un second temps en fonction des éventuelles modifications métaboliques mises en évidence dans l'étude SRM-Dyn24.

En conclusion, les résultats d'études restants contradictoires, il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de conclure sur les troubles métaboliques cérébraux qui existeraient chez les patients atteints de TOC. Pourtant, la SRM est un outil qui a un grand potentiel dans l'approfondissement de la compréhension de la physiopathologie des TOC et des effets métaboliques des traitements délivrés. Les limites que nous avons évoquées peuvent être repoussées, soutenues par les avancées techniques en neuroimagerie.

4 GENERALITES - CONCLUSION

L'IRM est un outil permettant d'accéder à de nombreuses informations in vivo. La SRM est encore sous-estimée même si sa place en routine et recherche s'étend de plus en plus. L'amélioration de l'utilisation de cet outil est donc essentielle et c'est dans cette optique que nous avons monté l'étude SRM-Dyn24.

Il n'est bien sûr pas possible de laisser un sujet 24h dans l'IRM. Ainsi, partant des données chronobiologiques humaines sur la rythmicité circadienne, nous avons défini 3 temps « critiques » de la journée déjà connus pour avoir un impact significatif sur les sécrétions hormonales (TSH, cortisol, mélatonine, hormone de croissance, métabolisme glucidique) et la température corporelle notamment.

Nous allons à présent détailler l'étude SRM-Dyn24 avec dans un premier temps la description de l'étude, puis les résultats et enfin la discussion sur l'ensemble de la problématique avec la mise en perspective de notre étude sur des patients atteints de TOC sévère (4)**.**

CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE

Description de l'étude SRM Dyn 24 55
Hypothèses 55
Objectifs 56
Matériels et Méthodes 57

1 DESCRIPTION DE L'ETUDE SRM DYN24

1.1 HYPOTHESES

En considérant l'ensemble de ces données, il nous a donc paru pertinent de choisir les 3 périodes de la journée les plus critiques dans le rythme circadien du corps humain pour tester la reproductibilité des mesures de concentration des métabolites cérébraux en SRM-^{1}H, soit : 7h30, 13h30 et 18h00. (Figure 32)

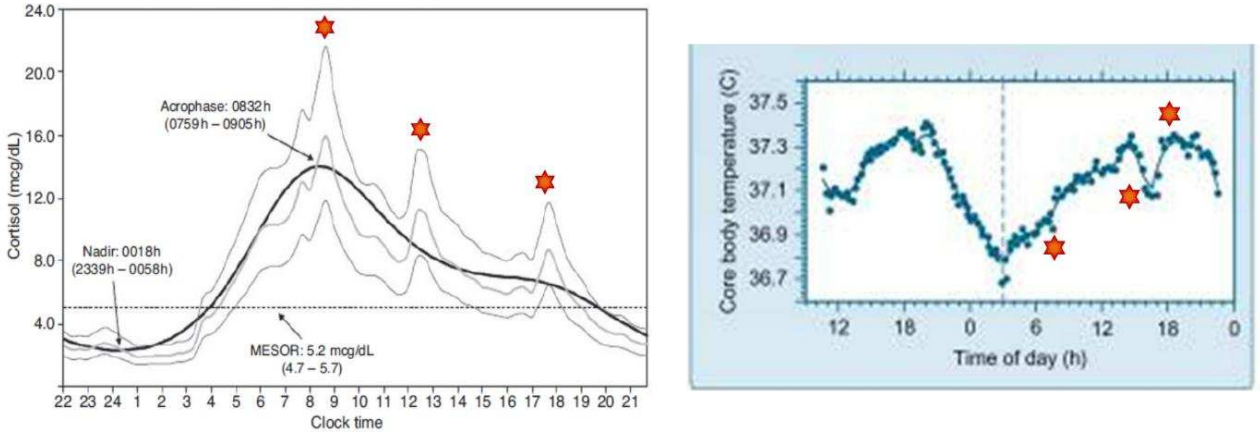


Figure 32 - Courbe des variations du cortisol et de la température sur 24h. Les points rouges montrent les points de variations importantes choisis comme points critiques pour la réalisation des examens IRM

Le résultat attendu était la non-variation de la concentration des métabolites cérébraux sur ces 3 examens IRM. Si une variation significative devait être mise en évidence, cela permettrait de modifier l'organisation des examens SRM en recherche, mais aussi en routine clinique.

1.2 OBJECTIFS

1.2.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'étudier les variations diurnes des mesures de concentration des métabolites cérébraux (NAA, Cho, Cr et lactate) en SRM-^{1}H, chez des sujets sains, du noyau caudé (NC), putamen, thalamus, partie périgénuale du cortex cingulaire antérieur (pCCA) et postérieur (CCP), cortex insulaire (CI), substance blanche (SB) de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux.

1.2.2 Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal est : la concentration des métabolites cérébraux NAA, Cho et Cr à 7h30, 13h30 et 18h00, au niveau noyau caudé (NC), putamen, thalamus, partie périgénuale du cortex cingulaire antérieur (pCCA) et postérieur (CCP), cortex insulaire (CI), substance blanche (SB) de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux.

Au moment de la première IRM, des marques discrètes au feutre seront définies sur le visage du sujet afin de pouvoir le replacer à l'identique pour la deuxième et troisième IRM.
Suite à l'acquisition de la séquence anatomique en plan pur, le placement des boites CSI/multivoxel sera effectué par la même personne pour les 3 examens IRM à partir de repères anatomiques prédéfinis.
Les données brutes de SRM-^{1}H seront récupérées à la suite de chaque examen IRM sous la forme de raw data (.rda).

Le même membre de l'équipe du laboratoire DACTIM-MIS LMA CNRS 7348 team CNRS 7348 réalisera les analyses des données issues de l'étude (post-traitement). Cela sera fait en fin d'étude, lorsque toutes les données seront disponibles pour tous les sujets, grâce au logiciel jMRUI (Java-based MR user interface), version 5.2, (6) utilisant l'algorithme AMARES (Advanced method for accurate robust and efficient spectral fitting) (7). Les concentrations de métabolites par sujet, et par localisations cérébrales seront alors déterminées.

1.2.3 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

(i) Comparer les concentrations de métabolites dans chaque région cérébrale en fonction du sexe des sujets

(ii) Modéliser avec les outils mathématiques les variations diurnes de concentration de métabolites cérébraux, si une différence significative était mise en évidence

1.2.4 Critère de jugement secondaire

(i) Concentrations des métabolites cérébraux NAA, Cho et Cr à 7h30, 13h30 et 18h00, au niveau du noyau caudé (NC), putamen, thalamus, partie périgénuale du cortex cingulaire antérieur (pCCA) et postérieur (CCP), cortex insulaire (CI), substance blanche (SB) de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux.

(ii) Modélisation mathématique des fluctuations de métabolites in vivo

1.3 MATERIELS ET METHODES

1.3.1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, descriptive sur des sujets sains. Cette étude a reçu un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) national et porte le numéro d'enregistrement 2017-A02804-49. Les sujets inclus ont reçu une information éclairée et ont donné leur consentement écrit.

1.3.2 Modalités de recrutement et Calendrier de l'étude

1.3.2.1 *Lieu et Durée de l'étude*

L'étude s'est déroulée au Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers, dans le service d'Imagerie Médicale, sur une période totale de 24 mois, dont 12 mois de période d'inclusion. Le recrutement des sujets sains a été réalisé au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers par le Dr HATCHONDO. Deux visites étaient prévues : visite de pré-inclusion, visite d'inclusion comprenant la signature du consentement et la réalisation des 3 IRM fixées à 7h30, 13h30 et

18h00. Chaque examen d'IRM dure en moyenne 30 minutes. L'ensemble des examens IRM s'est déroulé dans le service d'Imagerie Médicale du CHU de Poitiers (Pr GUILLEVIN).

1.3.2.2 *Échantillon*

Les sujets ont été recrutés sur le volontariat par du bouche-à-oreille. Il n'y a pas eu d'indemnisation. La participation concomitante à une autre étude de recherche clinique était un critère d'exclusion de l'étude. Une fois identifiés, ils ont été dans un deuxième temps inclus après information et signature du consentement.

Le protocole de l'étude ainsi qu'une copie de l'information et du formulaire de consentement éclairé destinés aux sujets sains ont été préalablement soumis au Comité d'Éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers. L'étude a reçu un avis favorable à sa réalisation selon les dispositions conformes à la loi française.

Critères d'inclusion

Les sujets devaient présenter **tous** les critères d'inclusion suivants pour être éligibles :

- Âge 25-45 ans
- Sujet volontaire, libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination
- Sujets bénéficiant d'un régime de Sécurité Sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne
- Consentement éclairé et signé par le sujet après information claire et loyale sur l'étude

Critères de non-inclusion

Les sujets ne devaient présenter **aucun** des critères de non-inclusion suivants pour être éligibles :

- Âge < 25 ans ou > 45 ans
- Participation actuelle à une autre étude de recherche clinique
- Sujets ne bénéficiant pas d'un régime de Sécurité Sociale ou n'en bénéficiant pas par l'intermédiaire d'une tierce personne
- Personnes bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les mineurs, les femmes enceintes, qui allaitent, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale, et enfin les malades en situation d'urgence.
- Femmes enceintes ou allaitantes, femmes en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception efficace (hormonal/mécanique : per os, injectable, transcutané,

implantable, dispositif intra-utérin, ou bien chirurgical : ligature des trompes, hystérectomie, ovariectomie totale)

- Pathologies neurologiques, psychiatriques, endocrinologiques, cardiaques, pulmonaires.
- Troubles du sommeil déséquilibrés : SAHOS non traité, insomnie, retard ou avance de phase importants, travail posté avec des rythmes irréguliers.
- Prise de tout type de traitement en dehors de la contraception pour les femmes.
- Toute contre-indication à la réalisation d'un examen IRM : grossesse, corps étranger métallique oculaire (éclats accidentels ou autres) ; tatouage concernant une partie du visage ou du crâne, pacemaker (simulateur cardiaque), neurostimulateur (traitement des douleurs), implants cochléaires et de manière générale de tout matériel médical électronique implanté de manière inamovible ; valve cardiaque métallique, clips vasculaires anciennement implantés sur anévrisme crânien.

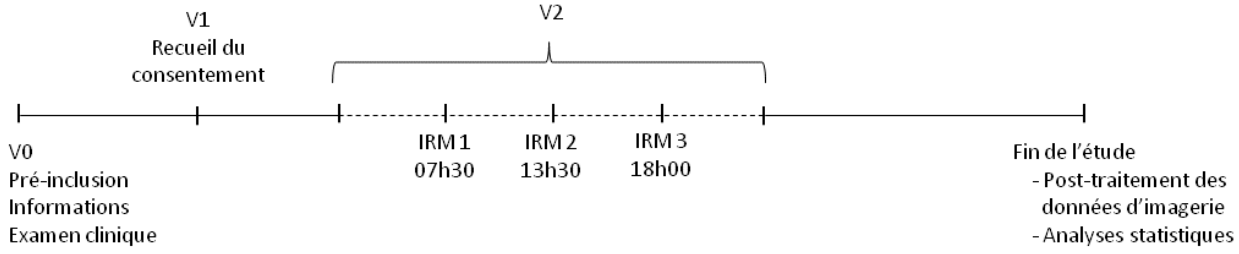
1.3.2.3 ***Calendrier de l'étude***

- Durée de la période d'inclusion : 2 jours à 15 jours d'intervalle
- Durée de participation de chaque participant : 1 jour
- Durée totale de la recherche : 3 jours

Les visites V0 et V1 ont toujours été assurées par le même médecin : Dr Laura HATCHONDO, psychiatre et chef de clinique assistant des hôpitaux en Neurophysiologie Clinique.

Il s'agissait de consultations personnalisées au sein du CHU de Poitiers. La visite de pré-inclusion V0 se faisait au minimum 15 jours avant la visite d'inclusion V1. Le délai maximum entre les visites V1 et V2 de passation des IRM était de 1 mois.

Aucun suivi n'a été nécessaire par la suite.



1.3.3 Evaluation clinique : visites de pré-inclusion / inclusion

Recueil du consentement

Lors de la visite de *pré-inclusion*, le médecin investigateur a informé le sujet de la possibilité de participer à cette étude et a répondu à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il a précisé également les droits du sujet dans le cadre d'une recherche et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement a alors été remis au participant par le médecin investigateur.

Après cette séance d'information, le participant a disposé d'un délai de réflexion de 15 jours. Le médecin investigateur était responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du participant. Si le participant avait donné son accord de participation, une nouvelle visite V1 était programmée pour le recueil du consentement. L'exemplaire original a été conservé dans le classeur de l'investigateur. Un exemplaire (un autre original ou une copie) a été remis au patient.

Le patient s'est vu attribuer un numéro de patient, selon la règle :

|__|__| – |__|__|

N° d'inclusion dans l'ordre chronologique — Initiales Nom et Prénom

Déroulement de la visite

La visite de pré-inclusion V0 a été assurée par le médecin investigateur. La visite de pré-inclusion a eu lieu 15 jours avant la visite d'inclusion V1.

Lors de la visite V0, le patient a bénéficié d'un interrogatoire médical : antécédents personnels et familiaux, traitements en cours, recherche des contre-indications à l'IRM, pour les femmes en âge de procréer présence d'une contraception efficace, évaluation du rythme veille-sommeil : heure de coucher et de lever (en semaine de travail et le WE/vacances), qualité ressentie du sommeil, travail posté, recherche d'arguments pour une insomnie chronique, un syndrome des jambes sans repos, syndrome d'apnées du sommeil. Puis d'un examen clinique : auscultation cardio-pulmonaire, abdominale, examen neurologique.

Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur a recueilli le consentement libre, éclairé et écrit du participant (ou de son représentant légal le cas échéant) lors de la visite d'inclusion V1.

1.3.4 IRM : Acquisition et traitement des données

1.3.4.1 *Acquisition*

Lors de l'inclusion du sujet, le déroulement de l'examen IRM a été expliqué grâce à une présentation PowerPoint précisant : l'appareil IRM, le positionnement dans l'appareil, les différents inconvénients rencontrés (bruit, durée de l'examen, confinement) et les solutions proposées, enfin le déroulement de l'examen. De ce fait, le sujet pouvait poser les questions qui le préoccupaient, l'objectif étant qu'il arrive le plus apaisé possible le jour de l'examen.

Le protocole IRM a été réalisé sur un appareil Siemens Skyra 3Tesla (Siemens, Erlangen, Germany) dans le service d'Imagerie Clinique du CHU de Poitiers (Figure 33). Il a nécessité l'utilisation d'une antenne 64 canaux pour toutes les acquisitions anatomiques, permettant des résolutions spatiales et spectrales de qualité.



Figure 33 - IRM Skyra 3Tesla (Siemens, Erlangen, Germany) du CHU de Poitiers

Nous avons pris en considération le phénomène d'erreur due au déplacement chimique (Chemical Shift Displacement Error ou CSDE) de manière à assurer une bonne qualité de spectre sur l'ensemble du volume sélectionné (VOI). Ainsi, pour limiter au maximum le phénomène de CSDE, nous avons utilisé une séquence semi-LASER (59). Le placement des VOI a été déterminé à partir de la séquence anatomique MPR 3DT1 sur les trois plans

d'orientation, afin de réduire le déphasage intra-voxel en excluant les régions du cerveau affectées par des artéfacts de susceptibilité provenant des sinus et des orbites ethmoïdes adjacents. Les paramètres d'acquisition SRM-^{1}H étaient les suivants : dimension du FOV: 240 mm R / L, 240 mm A / P, dimension du VOI 90 mm R / L, 120 mm A / P, 20 mm S / I avec une taille de chaque voxel de 4,5 ml (15 * 15 * 20 mm3)), TR, 1700ms; TE, 135ms; nombre d'acquisitions, 3; largeur spectrale, 1200Hz; nombre de points, 1024. Le volume excité a été délibérément choisi comme étant de l'ordre de 20% supérieur au VOI, et les signaux provenant de l'extérieur du VOI ont été supprimés avec de larges bandes de saturation placées tout autour.

Douze emplacements différents de voxels ont été sélectionnés sur le VOI à hauteur des noyaux gris centraux, avec à droite et à gauche : la partie périgénuale du cortex cingulaire antérieur (pCCA), le noyau caudé (NC), le putamen, le thalamus, le cortex insulaire (CI) et le cortex cingulaire postérieur (CCP) ; et quatre sur le VOI à hauteur du centre semi-ovale : substance blanche (SB) de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux (Figure 34).

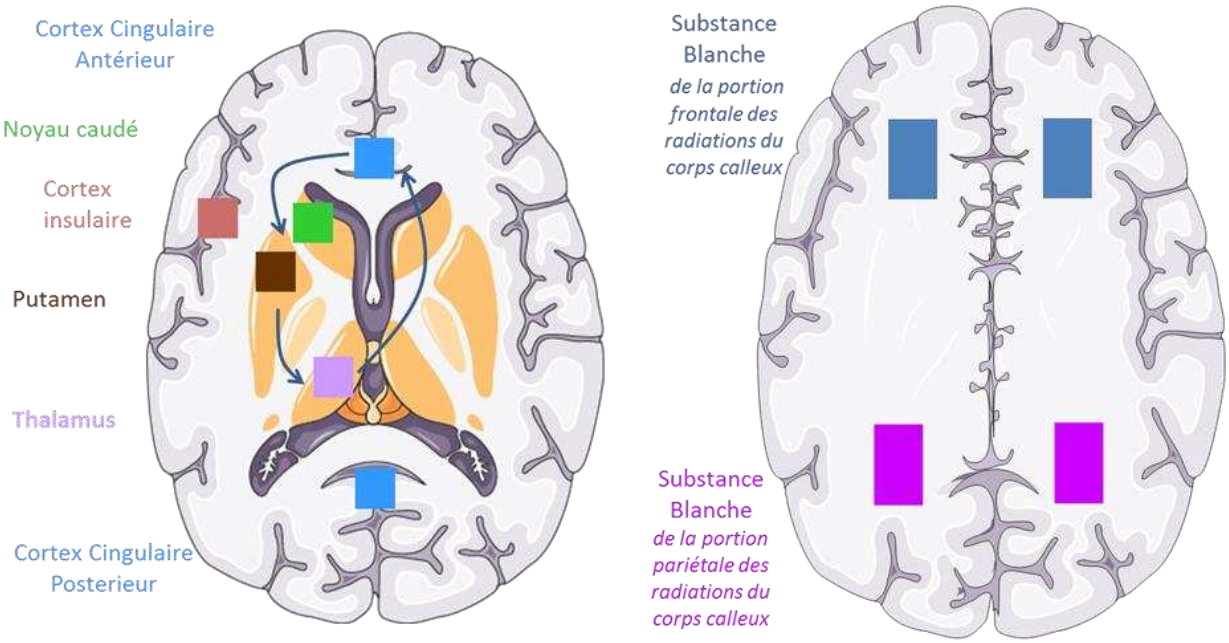


Figure 34 - Régions d'intérêts dans l'analyse SRM-^{1}H

L'ensemble du protocole IRM ainsi que le positionnement des boites de spectroscopie ont été réalisés sous contrôle du même opérateur. Pour assurer la reproductibilité du placement du patient dans la machine IRM, 3 discrets points ont été dessinés au marqueur noir sur le front du sujet lors du premier examen (Figure 35). Ces points permettaient de replacer le patient de manière quasi identique pour les deux autres examens, en s'aidant du laser de placement de la machine IRM.

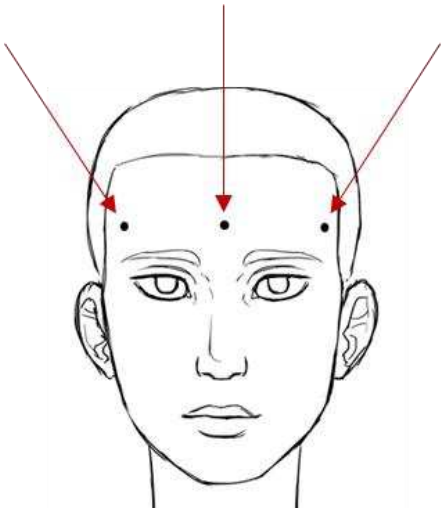


Figure 35 - Trois repères dessinés sur le front du sujet

Après vérification de l'absence de survenue d'un critère de non-inclusion, les sujets ont bénéficié des 3 examens IRM, sans injection, d'une durée moyenne de 30 min chacun : (Figures 36 et 37)

- IRM 1 à 07h30 : Volume axial 3DT1 (TE 2,83ms, TR 1700, Nex 2), Coro T2 SE (TE 119ms, TR 7160ms, Nex 2), et l'acquisition multivoxel de spectroscopie proton : CSI-^{1}H semi laser au niveau des noyaux gris centraux et au niveau du centre semi-ovale
- IRM 2 à 13h30 : Volume axial 3DT1 (TE 2,83ms, TR 1700, Nex 2), l'acquisition multivoxel de spectroscopie proton : CSI-^{1}H semi laser au niveau des noyaux gris centraux et au niveau du centre semi-ovale,
- IRM 3 à 18h00 : Volume axial 3DT1 (TE 2,83ms, TR 1700, Nex 2), l'acquisition multivoxel de spectroscopie proton : CSI-^{1}H semi laser au niveau des noyaux gris centraux et au niveau du centre semi-ovale

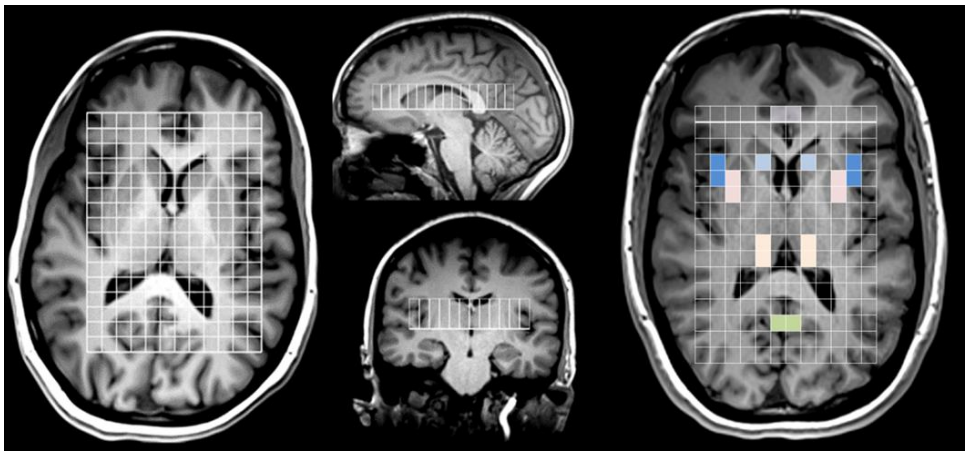


Figure 36 - Placement du VOI CSI au niveau des noyaux gris centraux dans les trois plans.
À droite, les voxels retenus au niveau des ROI sont colorés : partie périgénuale du cortex cingulaire antérieur (pCCA), noyau caudé (NC), putamen, thalamus, cortex insulaire (CI) et cortex cingulaire postérieur (CCP)

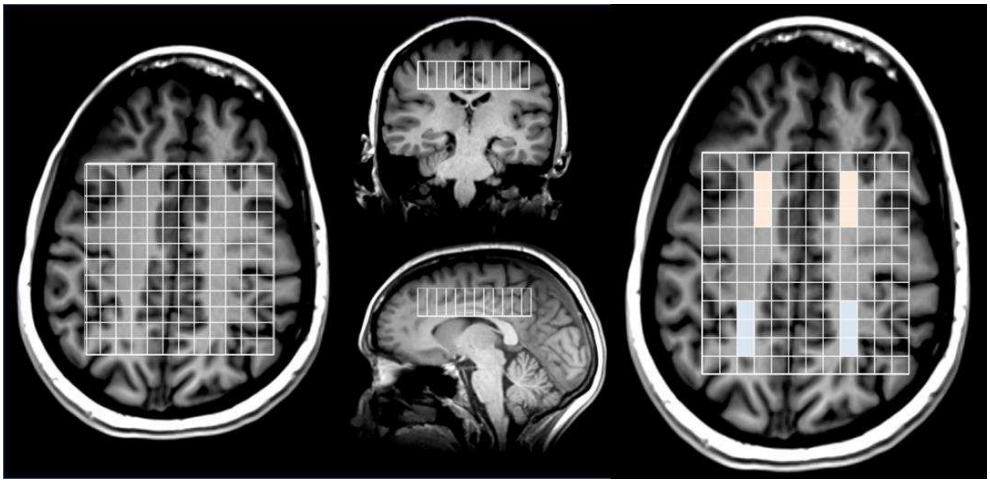


Figure 37 - placement du VOI CSI au niveau du centre semi-ovale dans les trois plans.
À droite, les voxels retenus au niveau des ROI sont colorés : substance blanche (SB) de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux.

La SRM-^{1}H a été réalisée à TE long 135 ms, car c'est là que le NAA, de la Cho et de la Cr sont à leurs concentrations maxima dans les tissus.

1.3.4.2 ***Post-traitement***

Dans cette étude, le post-traitement des données brutes de SRM-^{1}H a été réalisé à l'aide du logiciel jMRUI (64) utilisant l'algorithme AMARES (Advanced method for accurate robust and efficient spectral fitting) (84). Ceci nous a permis de réaliser une correction de phase et de la ligne de base nécessaire pour déterminer correctement les aires sous les pics des

métabolites considérés, permettant ainsi leur quantification. La concentration absolue des métabolites a été ajustée par une équation simplifiée telle que publiée par Aboul-Enein et al. (85). La concentration en eau dans la substance blanche est considérée comme égale à 35,88 mmol/L (85).

La qualité spectrale a été examinée pour chaque sujet sur la base des paramètres suivants : largeur à mi-hauteur (full-width at half maximum) ; le rapport signal du bruit, déterminé par le signal maximum et les résidus du spectre ajusté ; et la coalescence du pic de chaque métabolite. Si l'altération de la qualité spectrale était trop importante, le sujet était exclu de l'étude.

1.3.5 Tableau récapitulatif du suivi d'un participant à la recherche

Nom de la visite	Pré-inclusion V0 = V-15J*	Inclusion V1	V2 Passation des 3 examens IRM		
			IRM 1 07h30	IRM 2 13h30	IRM 3 18h
Examen clinique [1]	✓				
Informations claires, loyales et appropriées sur l'étude	✓				
Consentement éclairé		✓			
Recherche des EI			✓	✓	✓

(*) V-X : unité de temps : À (année), M (mois), S (semaine), J (jour), H (heure)

[1] Interrogatoire détaillé : antécédents personnels, familiaux, recherche des contre-indications à l'IRM, pour les femmes en âge de procréer présence d'une contraception efficace, évaluation du rythme veille-sommeil : heure de coucher, de lever, travail posté, recherche d'arguments pour une insomnie chronique, un syndrome des jambes sans repos, syndrome d'apnées du sommeil. Examen clinique : auscultation cardio-pulmonaire, abdominale, examen neurologique.

Tableau 2 -Suivi d'un participant à la recherche

1.3.6 Plan d'analyse statistique

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS software (version 9.4; SAS Institute, Carry, North Carolina, USA) telles que décrites ci-dessous.

1.3.6.1 *Risque de première espèce pour l'ensemble des objectifs*

Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 pour l'ensemble des tests. Tous les tests étaient bilatéraux.

1.3.6.2 *Analyse descriptive*

Une analyse descriptive a été réalisée afin de représenter les caractéristiques cliniques pour l'ensemble des sujets. Les variables continues ont été résumées par les paramètres classiques de la statistique descriptive : médiane et valeurs extrêmes ou moyennes et écart-type. Les variables qualitatives ont été résumées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.

1.3.6.3 *Analyse de l'objectif principal*

Les différences de concentration de métabolites cérébraux (SRM-^{1}H : NAA, Cho, Cr, lactate), dans chaque localisation cérébrale (droite et gauche), ont été évaluées entre les différents temps de la journée à l'aide de tests de comparaison tel que : les données du matin ont été comparées à celle du midi ; les données du matin ont été comparées à celle du soir ; enfin les données du midi ont été comparées à celles du soir. La variabilité des métabolites entre les différents temps exploratoires a été étudiée tel que :

$$\frac{[métabolite]\text{midi} - [métabolite]\text{matin}}{[métabolite]\text{matin}}$$

En préalable aux différents tests, la distribution normale des variables a été vérifiée simultanément à l'aide du test de Shapiro-Wilk et la représentation graphique des histogrammes Scree Plot. L'ensemble des variables étudiées n'étant pas normalement distribué, nous avons fait le choix d'utiliser des tests non paramétriques.
Pour les variables quantitatives, nous avons utilisé une ANOVA (Fisher test).

1.3.6.4 ***Analyse des objectifs secondaires***

(i) Comparaison des concentrations de métaboliques en fonction du sexe des sujets

Les concentrations des différents métabolites ont été étudiées en prenant en compte le sexe des sujets en utilisant une ANOVA (test de Fisher).

(ii) Modélisation mathématique

La modélisation mathématique nous a permis d'approfondir l'étude de nos résultats sur deux points importants. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la variation du lactate dans la journée et sur l'ensemble des régions étudiées. Puis dans un second temps, nous avons essayé de modéliser l'ensemble des variations de ces métabolites au cours de la journée en utilisant des modèles de type équations différentielles (EDO). Ces équations ont un terme non linéaire de symport (un tel terme apparait naturellement dans des modèles mathématiques pour le lactate notamment) et un terme source périodique en temps (afin de tenir compte du rythme circadien).

Qu'en est-il du Lactate ?

L'un des principaux axes de recherche de l'équipe DACTIM-MIS est l'étude du métabolisme du Lactate. Nous avons donc pris le parti d'approfondir l'étude des résultats concernant ce métabolite afin d'étudier plus précisément l'évolution de la concentration du Lactate dans le métabolisme énergétique cérébral d'une population saine au cours de la journée. Nous avons décidé d'analyser la concentration du lactate sur les trois temps de la journée et sur les différentes régions cérébrales afin d'apprécier ou non leurs variabilités. Cette partie du travail a été réalisée en collaboration avec la Doctorante Angélique Perrillat-Mercerot.

L'analyse des données a été faite à partir du logiciel statistique R (86). Nous avons réalisé des tests d'analyse de variance, ANOVA à 3 facteurs sans effet croisé afin de déterminer la variabilité de la moyenne des échantillons en fonction des facteurs de variabilité, soit ici : s'il existe une variation notable de concentration du lactate en fonctions des trois facteurs étudiés : patients, horaires et régions cérébrales.

Un test des étendues de Tukey, nous a permis de réaliser une comparaison deux à deux des niveaux des différents facteurs afin d'affiner les résultats de l'ANOVA.

Comment modéliser les variations des métabolites dans la journée ?

Nous avons, pour modéliser les variations diurnes des métabolites, utilisé des modèles de type équations différentielles (EDO). Ces équations ont un terme non linéaire de symport (un tel terme apparait naturellement dans des modèles mathématiques pour le lactate notamment) et un terme source périodique en temps (afin de tenir compte du rythme circadien). (87)

CHAPITRE 3 : RÉSULTATS

1 SRM Dyn 24 70

2 SRM-^{1}H et TOC 111

1 SRM DYN 24

1.1 CARACTERISTIQUES GENERALES DES SUJETS

Les statistiques descriptives démographiques portant sur les sujets inclus définitivement dans l'étude sont présentées dans le Tableau 3. Un seul sujet a dû être exclu dû à des problèmes techniques concernant l'IRM2 (figure 38).

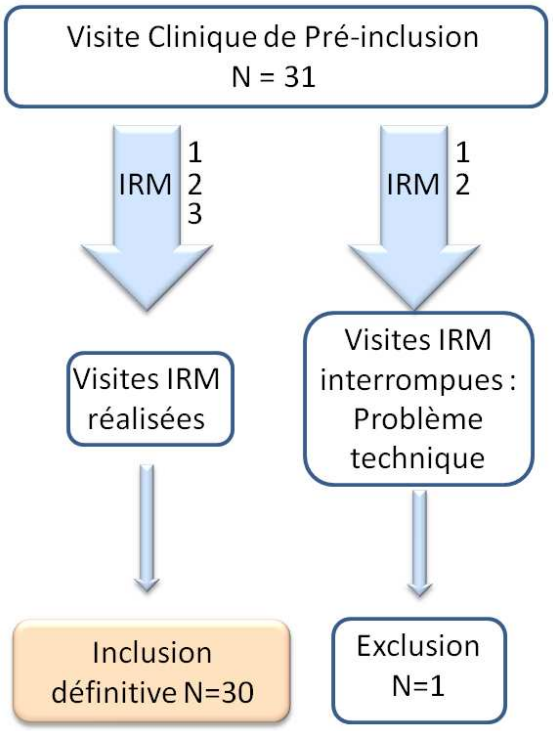


Figure 38 - Schéma de recrutement de l'étude

	Sujets sains (n=30)
Âge (an)	29.43 ± 1.91
Âge min/max (an)	25/44
Sexe H : F	18 : 12

Tableau 3 - Résultats démographiques

Notre travail a étudié un échantillon de 30 sujets sains au final. Le groupe de patients avait un âge moyen de 29,43 ans (écart-type = 1,91 ; étendue de 25 à 44 ans), était composé de 18 hommes et 12 femmes.

1.2 RESULTATS DE L'OBJECTIF PRINCIPAL

Avant d'étudier en détail les résultats de l'objectif principal, nous avons recherché s'il existait des différences significatives droite vs gauche dans chaque région d'intérêt et pour chaque horaire (Tableau 4). Pour la quasi-totalité des métabolites, une différence significative a été retrouvée, nous avons donc poursuivi les analyses en prenant en compte la latéralité.

Pour rappel dans l'interprétation des résultats :

- $p \leq 0{,}01$: très forte présomption contre l'hypothèse nulle (matérialisé dans les tableaux par **)
- $0{,}01 < p \leq 0{,}05$: forte présomption contre l'hypothèse nulle (matérialisé dans les tableaux par *)
- $0{,}05 < p \leq 0{,}1$: faible présomption contre l'hypothèse nulle
- $p > 0{,}1$: pas de présomption contre l'hypothèse nulle

Droite vs Gauche	Métabolites	pCCA	CCP	CI	NC	Putamen	Thalamus
	NAA-1	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**
	NAA 2	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**
	NAA-3	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P=0,17	P=0,19	P=0,06
	CHO-1	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**
	CHO-2	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**
	CHO-3	P=0,17	P<0,01**	P<0,01**	P=0,02*	P<0,01**	P<0,01**
	CR-1	P<0,01**	P=0,078	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**
	CR-2	P<0,01**	P<0,01**	P=0,02*	P<0,01**	P<0,01**	P<0,01**
	CR-3	P<0,01**	P<0,01**	P=0,11	P=0,10	P=0,03*	P<0,01**
	Lac-1	P=0,09	P=0,57	P<0,01**	P=0,65	P=0,16	P=0,09
	Lac-2	P<0,01**	P=0,01**	P=0,36	P=0,44	P=0,01**	P=0,57
	Lac-3	P<0,01**	P<0,01**	P=0,01**	P=0,09	P<0,01**	P=0,69

Droite vs Gauche	Métabolites	SB de la portion antérieure/frontale du CC	SB de la portion postérieure/pariétale du CC
	NAA-1	P<0,01**	P<0,01**
	NAA 2	P<0,01**	P<0,01**
	NAA-3	P<0,01**	P<0,01**
	CHO-1	P<0,01**	P<0,01**
	CHO-2	P<0,01**	P<0,01**
	CHO-3	P<0,01**	P<0,01**
	CR-1	P<0,01**	P<0,01**
	CR-2	P<0,01**	P=0,29
	CR-3	P<0,01**	P<0,01**
	Lac-1	P=0,33	P=0,02*
	Lac-2	P=0,21	P=0,90
	Lac-3	P<0,01**	P=0,02*

Tableau 4 – Résultats analyse Gauche vs Droite pour chaque région anatomique

Nous avons donc réalisé une analyse de variabilité des concentrations de métabolites (NAA, Cho, Cr et lactate) entre l'IRM1 (07h30) et l'IRM2 (13h30), entre l'IRM1 et l'IRM3 (18h30) et entre l'IRM2 et l'IRM3 ; ceci dans chaque région anatomique d'intérêt, à droite et à gauche : partie périgénuale du cortex cingulaire antérieur (pCCA) et postérieur (CCP), noyau caudé (NC), putamen, thalamus, cortex insulaire (CI), substance blanche (SB) de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux.

Les analyses de ces données, ajustées sur l'âge, ont mis en évidence plusieurs résultats significatifs qui sont les suivants :

- Dans le pCCA, (Tableau 5 et Figure 39) les concentrations de NAA sont diminuées, à droite, à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 ($p = 0,05$). Au contraire, la choline est significativement augmentée à droite, à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 ($p = 0,03$) ; et à droite comme à gauche, à l'IRM1 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p = 0,01$ et $0,03$). Absence de modification significative des autres métabolites : Cr et Lactate.

- Dans le CCP, (Tableau 6 et Figure 40) nous avons retrouvé une augmentation du NAA, de la Cho, de la Cr et du lactate à droite comme à gauche, à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 (respectivement $p = 0,02$ et $p = 0,04$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p = 0,05$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$).
  Par ailleurs, les concentrations de Cho, Cr (à droite et à gauche) et du lactate (à droite) sont augmentées à l'IRM1 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$) ; de même concernant le NAA, mais uniquement à droite (respectivement $p = 0.02$). Au contraire, une diminution du lactate à l'IRM1 par rapport à l'IRM3 a été mise en évidence à gauche ($p < 0,01$).
  Enfin, une diminution des concentrations de la Cho (à gauche) et du lactate (à droite) a été mise en évidence à l'IRM 2 par rapport à l'IRM 3 (respectivement $p < 0,01$; $p = 0.04$).

- Dans le noyau caudé (NC) (Tableau 7 et Figure 41), les concentrations de NAA (à droite et à gauche) et lactate (à gauche) sont diminuées à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 (respectivement $p = 0,01$ et $p = 0,01$; $p = 0,03$). Au contraire, on observe une augmentation des concentrations de Cr (à droite et à gauche) et lactate (à droite) à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 (respectivement $p < 0,01$ et $p = 0,03$; $p = 0,05$).

Par ailleurs, les concentrations de NAA (à droite), Cho et Cr (à droite et à gauche) sont augmentées à l'IRM1 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$). Au contraire, elles sont diminuées pour le NAA et le lactate à gauche (respectivement $p < 0,01$; $p = 0.04$).

Enfin, il existe une augmentation significative des concentrations de NAA (à droite) et Cr (à gauche) à l'IRM 2 par rapport à l'IRM 3 (respectivement $p = 0.04$; $p = 0.01$) ; et une diminution de la Cr à droite ($p = 0.04$).

- Dans le putamen (Tableau 8 et Figure 42), la quasi-totalité des métabolites subit des modifications significatives de concentrations à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 : avec une augmentation du NAA (à gauche), de la Cho et de la Cr (à droite et gauche) et du lactate (à gauche) (respectivement $p < 0,01$; $p = 0.02$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p = 0.03$). À l'inverse, une diminution des concentrations de NAA est observée à droite ($p < 0,01$).

  Par ailleurs, une augmentation des concentrations de NAA (à droite), Cho et Cr (à droite et à gauche), à l'IRM1 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$). Au contraire, une diminution est observée concernant le NAA à gauche ($p < 0,001$).

  Enfin, une diminution globale des concentrations de NAA (à droite et à gauche), Cho (à gauche) et Cr (à droite) a été mise en évidence à l'IRM 2 par rapport à l'IRM 3 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p = 0,04$; $p = 0,02$).

- Dans le thalamus (Tableau 9 et Figure 43), des modifications globales ont été mises en évidence. En effet, on observe une augmentation des concentrations de NAA, Cho et Cr, à droite comme à gauche, à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$).

  Par ailleurs, les concentrations de Cho, Cr (à droite et à gauche) et lactate (à droite) sont augmentées à l'IRM1 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p = 0,03$). Au contraire, il existe une diminution des concentrations de NAA, à droite comme à gauche ($p < 0,01$ et $p < 0,01$).

  Enfin, une diminution des concentrations de NAA, Cho et Cr, à droite comme à gauche, à l'IRM2 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$).

- Dans le cortex insulaire (CI) (Tableau 10 et Figure 44), les concentrations de NAA, Cho (à droite et à gauche) et Cr (à droite) sont augmentées, à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$). À l'inverse, il existe une diminution de la concentration en lactate à droite et à gauche (respectivement $p < 0,01$ et $p = 0,01$).

  Par ailleurs, il existe une augmentation des concentrations de NAA (à gauche), Cho (à droite et à gauche), Cr (à droite) à l'IRM1 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p = 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p = 0,03$).

  Enfin, une augmentation des concentrations de NAA (à droite et gauche) et Cho (à gauche) a été retrouvée à l'IRM2 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p = 0,02$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$). A contrario, il existe une diminution des concentrations de Cr (à gauche) ($p = 0,02$).

- Dans la SB de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux (Tableau 11 et Figure 45), on retrouve une diminution des concentrations de NAA et Cho, à droite comme à gauche, à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p = 0,02$).

  Par ailleurs, les concentrations de NAA, Cho (à droite et à gauche) et Cr (à gauche) sont diminuées à l'IRM1 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$).

  Enfin, une augmentation des concentrations de NAA, Cho (à droite et à gauche) et Cr (à gauche) a été retrouvée à l'IRM2 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p = 0,01$).

  Aucune modification n'a été mise en évidence au niveau du lactate.

- Dans la SB de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux (Tableau 12 et Figure 46), les concentrations de NAA (à droite et à gauche) et Cho (à gauche) sont augmentées, à l'IRM1 par rapport à l'IRM2 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p = 0,04$). Au contraire, on observe une diminution des valeurs de Cr (à gauche) ($p = 0,04$).

  Par ailleurs, une augmentation des concentrations de NAA et Cho, à droite comme à gauche est mise en évidence à l'IRM1 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$). La Cr (à droite et à gauche) et le lactate (à gauche) sont, au contraire, diminués ($p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p = 0.02$).

Enfin, il existe une augmentation des concentrations de NAA et Cr, à droite comme à gauche, à l'IRM2 par rapport à l'IRM3 (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,01$; $p < 0,01$ et $p < 0,01$). A contrario, une diminution de la concentration du lactate (à droite) est retrouvée ($p < 0,01$).

A la fin de ce sous-chapitre, nous avons représenté visuellement l'évolution de la répartition du lactate et de la Cr, pour un sujet donné, sur le trois IRM. (Figure 47)

pCCA		Moyenne (écart type)		
		IRM 1 07h30	IRM 2 13h30	IRM 3 18h00
NAA	Droit	19,52 (2,13)	20,07 (2,23)	18,18 (2,49)
	Gauche	19,82 (2,16)	20,16 (2,22)	18,26 (3,55)
Cho	Droit	18,76 (2,56)	18,54 (3,82)	17,20 (2,50)
	Gauche	18,09 (3,07)	18,45 (3,75)	16,86 (3,51)
Cr	Droit	16,82 (2,02)	16,29 (2,02)	15,94 (1,83)
	Gauche	16,98 (2,11)	16,17 (2,19)	15,56 (2,57)
Lac	Droit	2,54 (0,48)	2,26 (0,40)	2,60 (0,57)
	Gauche	2,57 (0,47)	2,49 (1,09)	2,45 (0,64)

pCCA		Variabilité (écart type) ; (*P* valeur)					
		IRM1 vs IRM2		IRM1 vs IRM3		IRM2 vs IRM3	
NAA	Droit	0,02 (0,13)	***P=0,05****	-0,0875 (0,1482)	*P=0,40*	-0,0707 (0,1467)	*P=0,50*
	Gauche	0,01 (0,14)	*P=0,18*	-0,0892 (0,1991)	*P=0,77*	-0,0622 (0,1973)	*P=0,30*
Cho	Droit	-0,00 (0,19)	***P=0,03****	-0,0239 (0,2676)	***P=0,01***	-0,0697 (0,3498)	*P=0,73*
	Gauche	0,05 (0,34)	*P=0,29*	-0,0381 (0,2553)	***P=0,03****	-0,0926 (0,1501)	*P=0,16*
Cr	Droit	-0,20 (1,16)	*P=0,57*	0,0018 (0,2130)	*P=0,50*	-0,0395 (0,1479)	*P=0,11*
	Gauche	-0,03 (0,18)	*P=0,94*	0,0244 (0,2516)	*P=0,70*	-0,0727 (0,1843)	*P=0,08*
Lac	Droit	-0,08 (0,22)	*P=0,12*	0,1687 (0,3023)	*P=0,38*	0,0514 (0,2720)	*P=0,99*
	Gauche	-0,01 (0,41)	*P=0,49*	0,01 (0,41)	*P=0,78*	-0,0271 (0,2826)	*P=0,41*

Tableau 5 – Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le pCCA

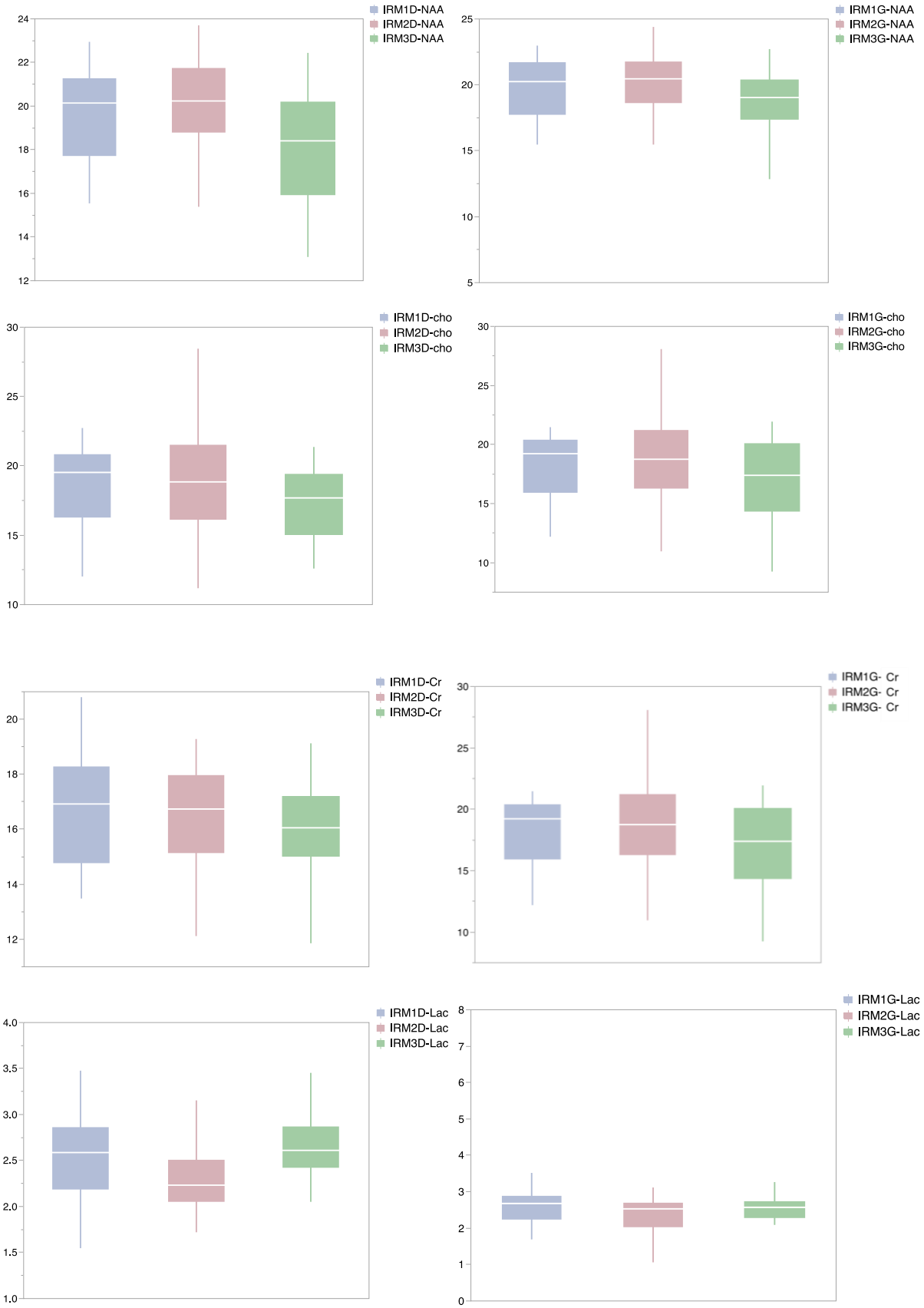


Figure 39 – Box plots au niveau de la région du pCCA

CCP		Moyenne (écart type)		
		IRM 1 07h30	IRM 2 13h30	IRM 3 18h00
NAA	Droit	29,62 (2,49)	28,09 (4,03)	29,08 (3,52)
	Gauche	29,81 (2,25)	28,34 (3,81)	29,26 (2,95)
Cho	Droit	14,86 (1,56)	14,18 (1,96)	14,37 (2,33)
	Gauche	14,55 (1,62)	13,96 (1,90)	14,17 (2,15)
Cr	Droit	13,72 (1,75)	13,45 (2,04)	13,52 (2,20)
	Gauche	13,92 (1,77)	13.24 (1.96)	13,85 (1,98)
Lac	Droit	2,25 (0,52)	2,16 (0,55)	2,21 (0,73)
	Gauche	2,27 (0,59)	2,14 (0,54)	2,30 (0,81)

CCP		Variabilité (écart type) ; (*P* valeur)					
		IRM1 vs IRM2		IRM1 vs IRM3		IRM2 vs IRM3	
NAA	Droit	-0,04 (0,12)	**P=0,02***	0,051 (0,1693)	**P=0,02***	-0,01 (0,11)	P=0,06
	Gauche	-0,04 (0,11)	**P=0,04***	0,0475 (0,1581)	P=0,06	-0,01 (0,10)	P=0,09
Cho	Droit	-0,04 (0,11)	**P<0,01****	0,0281 (0,1944)	**P<0,01****	-0,03 (0,13)	P=0,12
	Gauche	-0,03 (0,10)	**P<0,01****	0,0239 (0,1585)	**P<0,01****	-0,02 (0,09)	**P<0,01****
Cr	Droit	-0,01 (0,13)	**P<0,01****	0,0174 (0,1809)	**P<0,01****	-0,01 (0,13)	**P=0,01****
	Gauche	0,01 (0,05)	**P=0,05***	0,0108 (0,2493)	**P<0,01****	-0,00 (0,12)	P=0,12
Lac	Droit	-0,02 (0,21)	**P<0,01****	0,0705 (0,4026)	**P<0,01****	0,01 (0,42)	**P=0,04***
	Gauche	- 0.03 (0.25)	**P<0,01****	0,16 (0,63)	**P<0,01****	0.015 (0.31)	P=0.07

Tableau 6 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le CCP

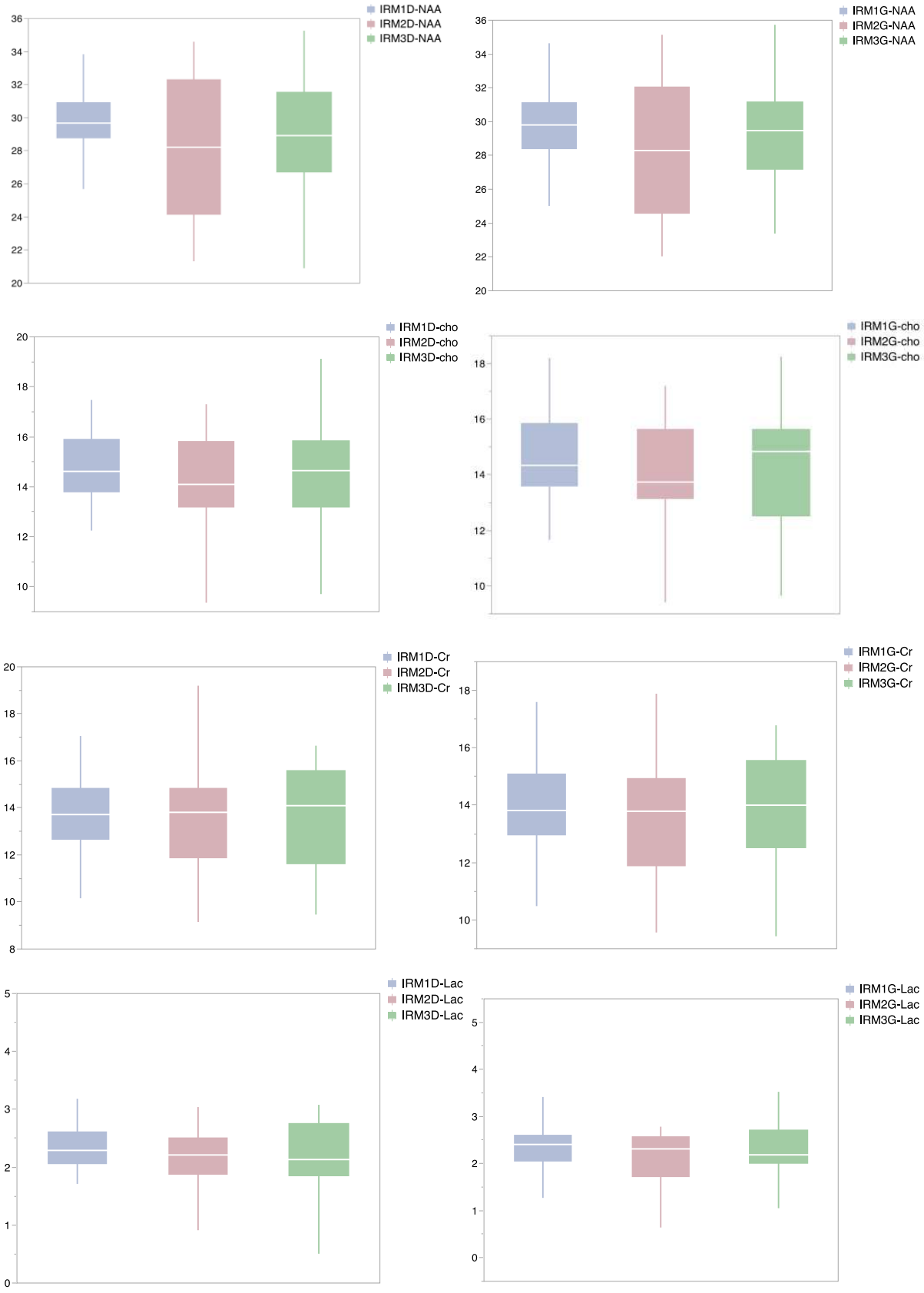


Figure 40 – Box plots au niveau de la région du CCP

NC		Moyenne (écart type)		
		IRM 1 07h30	IRM 2 13h30	IRM 3 18h00
NAA	Droit	26,16 (2,93)	26,17 (2,67)	25,87 (2,62)
	Gauche	25,43 (3,15)	26,06 (2,98)	25,45 (2,47)
Cho	Droit	19,69 (2,81)	19,05 (2,40)	19,52 (2,48)
	Gauche	19,27 (2,71)	18,88 (2,25)	18,70 (2,21)
Cr	Droit	15,49 (1,62)	15,28 (1,30)	15,47 (1,54)
	Gauche	15,14 (1,42)	15,14 (1,42)	15,08 (1,41)
Lac	Droit	2,61 (0,40)	2,55 (0,32)	2,51 (0,44)
	Gauche	2,68 (0,35)	2,71 (0,41)	2,71 (0,51)

NC		Variabilité (écart type) ; (*P* valeur)					
		IRM1 vs IRM2		IRM1 vs IRM3		IRM2 vs IRM3	
NAA	Droit	0,00 (0,10)	**P=0,01****	-0,01 (0,11)	**P<0,01****	-0,02 (0,09)	**P=0,04***
	Gauche	0,02 (0,12)	**P=0,01****	-0,03 (0,12)	**P<0,01****	0,00 (0,11)	P=0,09
Cho	Droit	-0,02 (0,15)	P=0,13	0,04 (0,19)	**P<0,01****	-0,00 (0,09)	P=0,16
	Gauche	-0,01 (0,15)	P=0,12	0,00 (0,18)	**P<0,01****	-0,0131 (0,1215)	P=0,37
Cr	Droit	-0,01 (0,09)	**P<0,01****	0,29 (0,20)	**P<0,01****	0,01 (0,10)	**P=0,01****
	Gauche	-0,01 (0,15)	**P=0,03***	-0,00 (0,10)	**P<0,01****	0,00 (0,08)	**P=0,04***
Lac	Droit	-0,01 (0,16)	**P=0,05***	-0,01 (0,17)	P=0,73	-0,03 (0,21)	P=0,30
	Gauche	0,05 (0,20)	**P=0,03***	0,01 (0,19)	**P=0,04***	0,03 (0,17)	P=0,09

Tableau 7 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le NC

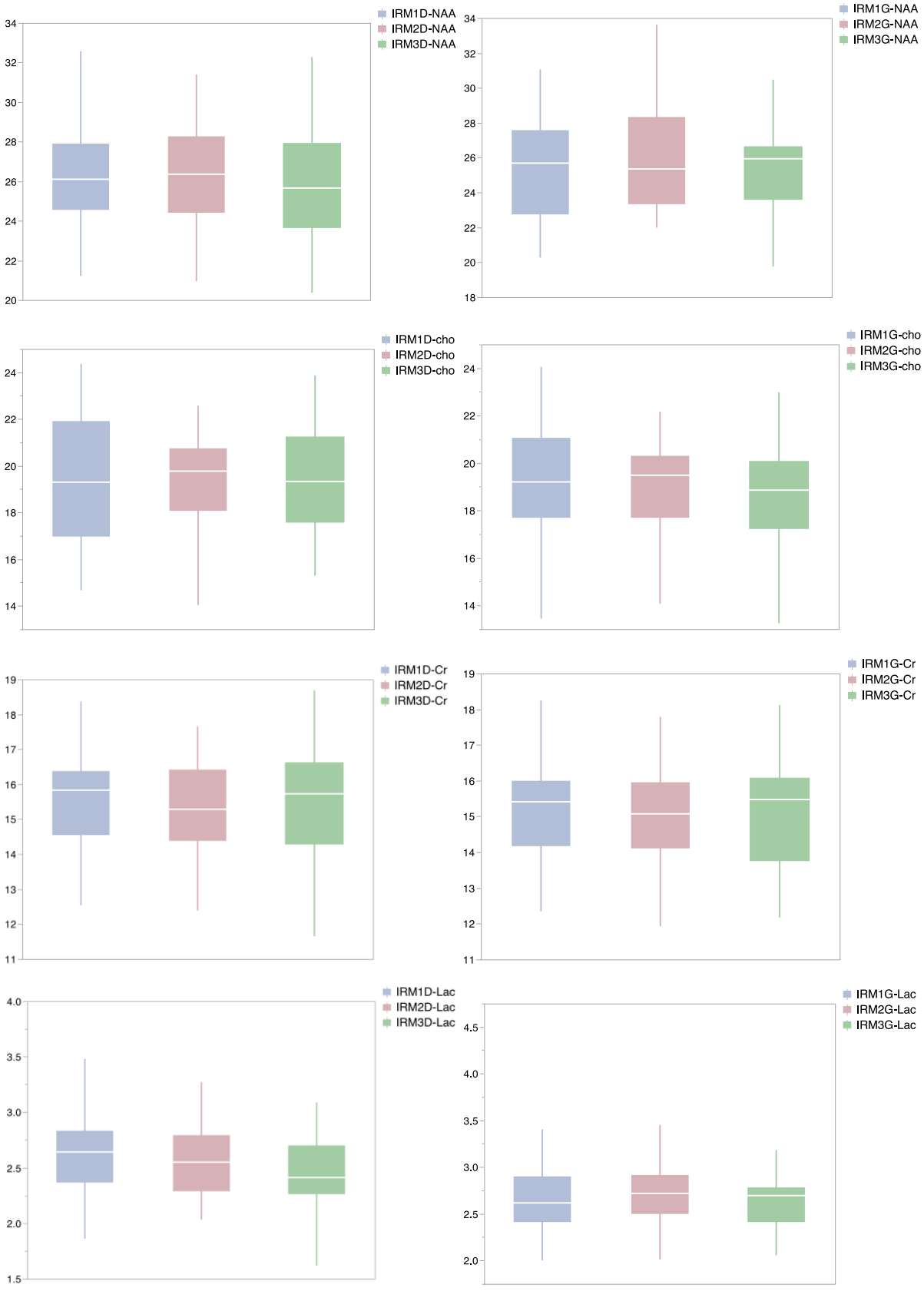


Figure 41 – Box plots au niveau de la région du Noyau Caudé

Putamen		Moyenne (écart type)		
		IRM 1 07h30	IRM 2 13h30	IRM 3 18h00
NAA	Droit	28,32 (2,67)	27,83 (2,73)	27,94 (2,48)
	Gauche	29,30 (2,67)	29,08 (3,07)	29,47 (2,85)
Cho	Droit	19,31 (2,71)	18,17 (2,05)	19,05 (2,37)
	Gauche	21,09 (2,65)	20,15 (2,57)	20,87 (2,60)
Cr	Droit	16,42 (1,50)	15,79 (0,99)	16,24 (1,37)
	Gauche	17,75 (1,42)	17,36 (1,44)	17,82 (1,82)
Lac	Droit	2,58 (0,36)	2,43 (0,30)	2,37 (0,43)
	Gauche	2,61 (0,33)	2,47 (0,41)	2,59 (0,44)

Putamen		Variabilité (écart type) ; (*P* valeur)					
		IRM1 vs IRM2		IRM1 vs IRM3		IRM2 vs IRM3	
NAA	Droit	-0,01 (0,08)	**P<0,01****	0,01 (0,09)	**P<0,01****	-0,0114 (0,0534)	**P<0,01****
	Gauche	-0,05 (0,08)	**P<0,01****	0,02 (0,09)	**P<0,01****	0,0067 (0,0586)	**P<0,01****
Cho	Droit	-0,05 (0,12)	**P=0,02***	0,06 (0,17)	**P<0,01****	-0,0075 (0,0802)	P=0,09
	Gauche	-0,04 (0,11)	**P<0,01****	0,05 (0,17)	**P<0,01****	-0,0068 (0,08987)	**P=0,04***
Cr	Droit	-0,03 (0,08)	**P<0,01****	0,030 (0,09)	**P<0,01****	-0,0085 (0,0569)	**P=0,02***
	Gauche	-0,02 (0,08)	**P<0,01****	0,03 (0,11)	**P<0,01****	0,0051 (0,0762)	P=0,10
Lac	Droit	-0,04 (0,15)	**P=0,03***	-0,01 (0,22)	P=0,95	-0,0615 (0,2042)	P=0,24
	Gauche	-0,04 (0,18)	P=0,06	0,06 (0,18)	P=0,09	0,0022 (0,1864)	P=0,06

Tableau 8 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le Putamen

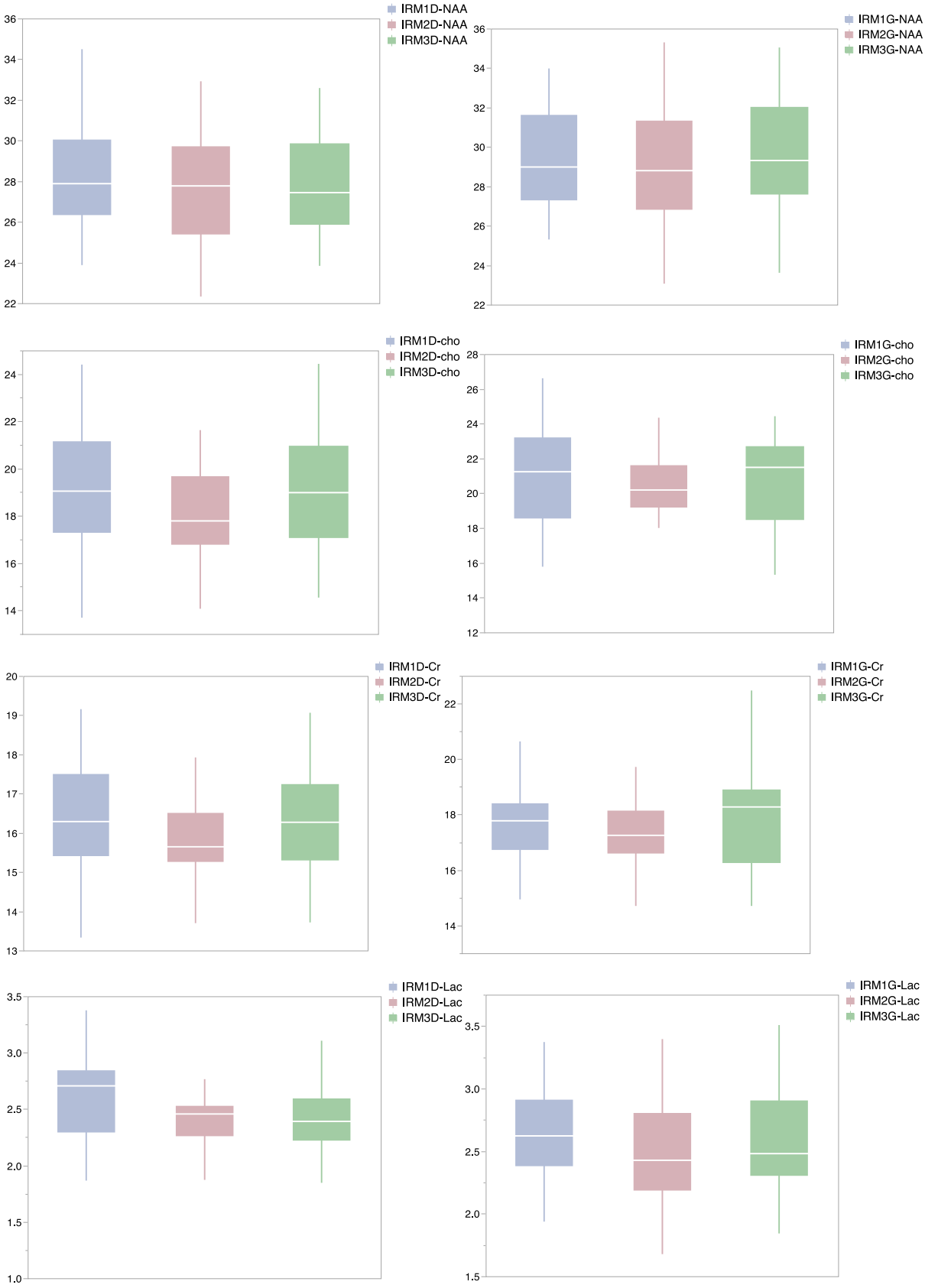


Figure 42 – Box plots au niveau de la région du Putamen

Thalamus		Moyenne (écart type)		
		IRM 1 07h30	IRM 2 13h30	IRM 3 18h00
NAA	Droit	26,82 (3,53)	26,29 (2,85)	26,78 (2,99)
	Gauche	26,37 (3,36)	25,95 (2,40)	26,39 (2,86)
Cho	Droit	19,86 (3,12)	18,76 (2,41)	19,44 (2,56)
	Gauche	19,50 (3,13)	18,58 (2,15)	19,37 (2,42)
Cr	Droit	15,20 (2,18)	14,45 (1,74)	14,70 (1,889)
	Gauche	15,34 (2,07)	14,60 (1,37)	14,92 (1,87)
Lac	Droit	2,59 (0,41)	2,56 (0,30)	2,53 (0,60)
	Gauche	2,46 (0,33)	2,31 (0,33)	2,54 (1,08)

Thalamus		Variabilité (écart type) ; (*P* valeur)					
		IRM1 vs IRM2		IRM1 vs IRM3		IRM2 vs IRM3	
NAA	Droit	-0,01 (0,08)	**P<0,01****	0,022 (0,08)	**P<0,01****	0,00 (0,07)	**P<0,01****
	Gauche	-0,01 (0,09)	**P<0,01****	0,02 (0,09)	**P<0,01****	0,01 (0,08)	**P<0,01****
Cho	Droit	-0,05 (0,10)	**P<0,01****	0,04 (0,11)	**P<0,01****	-0,01 (0,09)	**P<0,01****
	Gauche	-0,03 (0,12)	**P<0,01****	0,04 (0,09)	**P<0,01****	0,00 (0,09)	**P<0,01****
Cr	Droit	-0,04 (0,10)	**P<0,01****	0,02 (0,11)	**P<0,01****	-0,03 (0,07)	**P<0,01****
	Gauche	-0,03 (0,10)	**P<0,01****	0,02 (0,11)	**P<0,01****	-0,02 (0,09)	**P<0,01****
Lac	Droit	0,00 (0,16)	P=0,1	0,00 (0,24)	**P=0,03***	-0,01 (0,20)	P=0,56
	Gauche	-0,04 (0,16)	P=0,31	0,10 (0,45)	P=0,28	0,03 (0,43)	P=0,21

Tableau 9 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le Thalamus

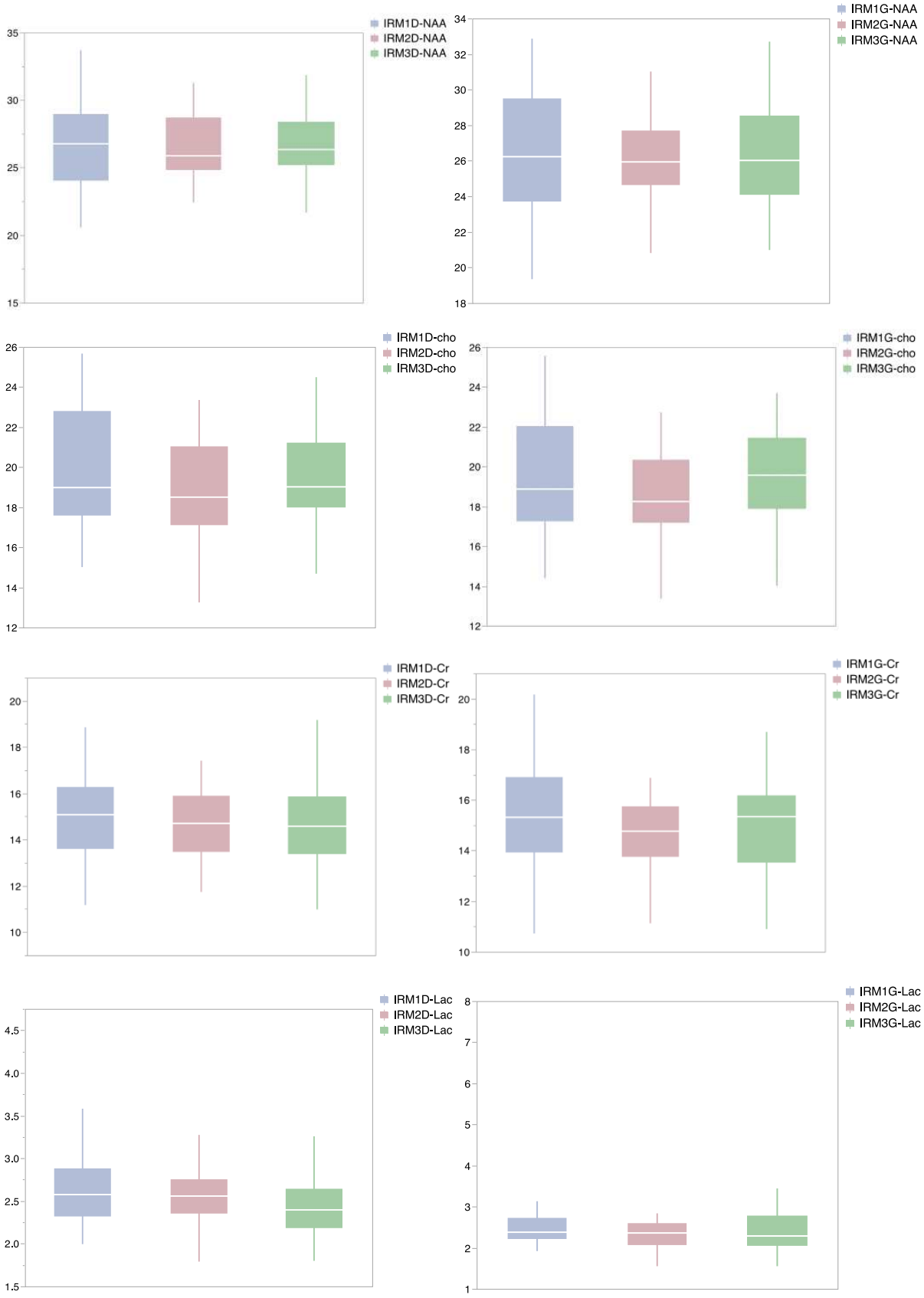


Figure 43 – Box plots au niveau de la région du Thalamus

CI		Moyenne (écart type)		
		IRM 1 07h30	IRM 2 13h30	IRM 3 18h00
NAA	Droit	24,20 (2,48)	23,51 (2,71)	22,993 (3,09)
	Gauche	26,45 (2,587)	26,34 (3,23)	25,73 (3,42)
Cho	Droit	15,18 (2,05)	14,96 (1,40)	14,56 (1,58)
	Gauche	18,17 (2,68)	18,16 (2,02)	18,02 (2,52)
Cr	Droit	12,49 (1,22)	12,24 (0,97)	12,46 (1,72)
	Gauche	15,67 (1,881)	15,58 (1,81)	15,74 (1,86)
Lac	Droit	2,20 (0,50)	2,24 (0,39)	2,23 (0,38)
	Gauche	2,20 (0,54)	2,30 (0,39)	2,13 (0,39)

CI		Variabilité (écart type) ; (*P* valeur)					
		IRM1 vs IRM2		IRM1 vs IRM3		IRM2 vs IRM3	
NAA	Droit	-0,02 (0,09)	**P<0,01****	-0,01 (0,15)	P=0,20	-0,04 (0,13)	**P=0.02***
	Gauche	-0,00 (0,12)	**P<0,01****	-0,01 (0,13)	**P=0,01****	-0,02 (0,12)	**P<0,01****
Cho	Droit	-0,00 (0,12)	**P<0,01****	-0,02 (0,12)	**P<0,01****	-0,03 (0,12)	P=0,18
	Gauche	0,02 (0,12)	**P<0,01****	0,17 (0,18)	**P<0,01****	0,01 (0,17)	**P<0,01****
Cr	Droit	-0,01 (0,08)	**P<0,01****	0,02 (0,15)	**P=0,03***	0,00 (0,13)	P=0,29
	Gauche	0,00 (0,12)	**P<0,01****	0,02 (0,13)	P=0,14	0,02 (0,15)	**P=0,02***
Lac	Droit	0,05 (0,24)	**P<0,01****	0,03 (0,25)	P=0,89	0,07 (0,31)	P=0,25
	Gauche	0,08 (0,22)	**P=0,01****	-0,04 (0,24)	P=0,71	0,02 (0,29)	P=0,74

Tableau 10 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans le CI

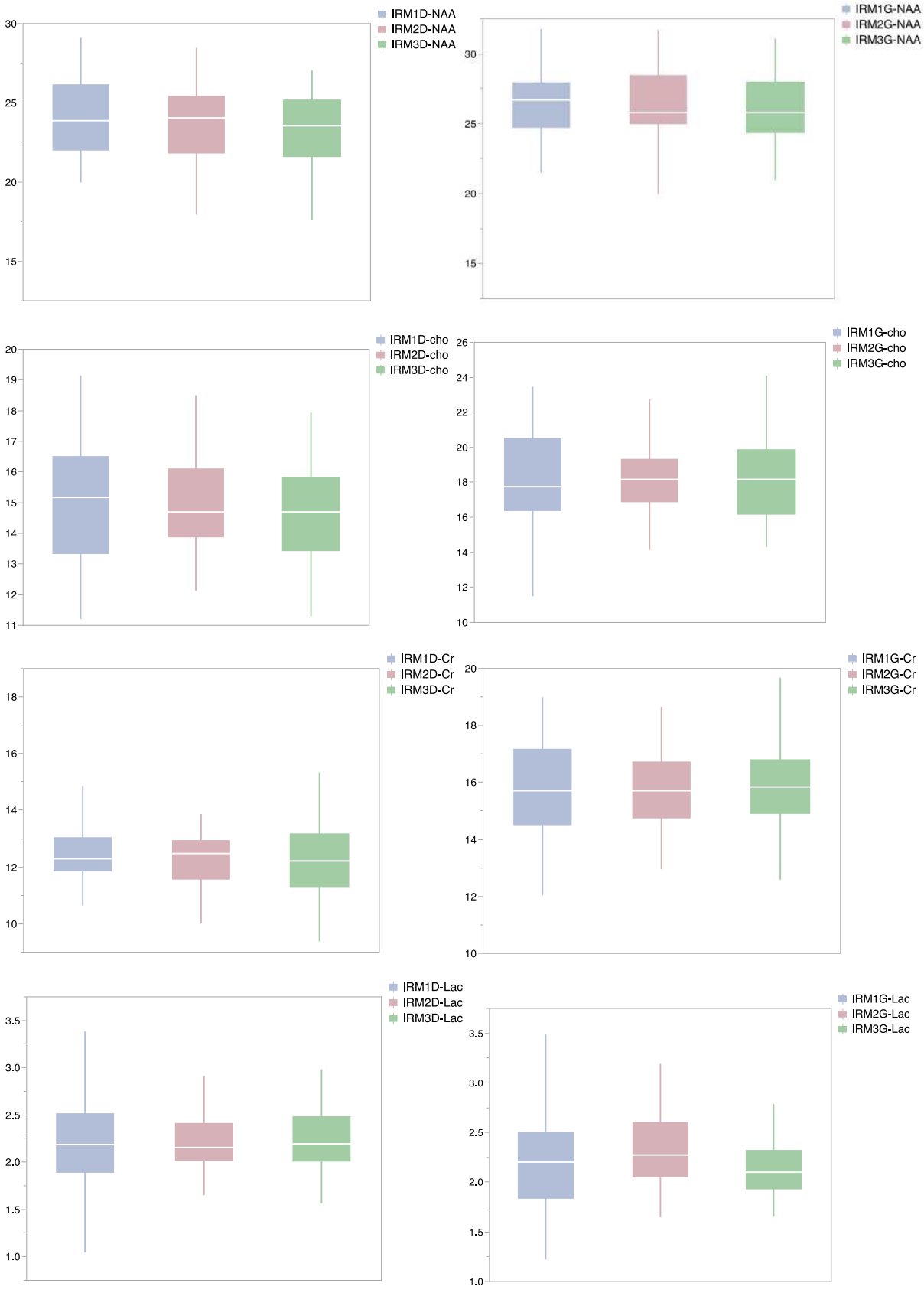


Figure 44 - Box plots au niveau de la région du Cortex Insulaire

SB antérieure/frontale du corps calleux		Moyenne (écart type)		
		IRM 1 07h30	IRM 2 13h30	IRM 3 18h00
NAA	Droit	24,52 (2,01)	25,83 (3,11)	25,20 (2,74)
	Gauche	24,79 (2,21)	25,75 (3,24)	25,29 (3,11)
Cho	Droit	16,60 (2,29)	17,56 (2,859)	16,87 (2,45)
	Gauche	17,17 (2,41)	18,14 (2,86)	17,22 (2,48)
Cr	Droit	13,61 (1,10)	14,48 (1,55)	14,08 (1,57)
	Gauche	14,25 (1,26)	14,88 (1,43)	14,52 (1,27)
Lac	Droit	1,86 (0,54)	2,15 (0,44)	1,99 (0,60)
	Gauche	1,95 (0,41)	2,32 (0,85)	2,0 (0,65)

SB antérieure/frontale du corps calleux		Variabilité (écart type) ; (*P* valeur)					
		IRM1 vs IRM2		IRM1 vs IRM3		IRM2 vs IRM3	
NAA	Droit	0,05 (0,09)	**P<0,01****	-0,01 (0,10)	**P<0,01****	0,0281 (0,0810)	**P<0,01****
	Gauche	0,04 (0,11)	**P<0,01****	-0,01 (0,09)	**P<0,01****	0,0219 (0,1112)	**P<0,01****
Cho	Droit	-0,01 (0,14)	**P<0,01****	0,03 (0,19)	**P<0,01****	-0,0043 (0,0898)	**P<0,01****
	Gauche	-0,03 (0,15)	**P=0,02***	-0,04 (0,15)	**P<0,01****	0,0108 (0,1389)	**P=0,01****
Cr	Droit	0,07 (0,12)	P=0,12	-0,02 (0,12)	P=0,15	0,0357 (0,0958)	P=0,08
	Gauche	0,05 (0,13)	P=0,21	-0,02 (0,10)	**P<0,01****	0,0215 (0,0778)	**P=0,01****
Lac	Droit	0,25 (0,49)	P=0,47	-0,03 (0,42)	P=0,17	0,1813 (0,7797)	P=0,24
	Gauche	0,21 (0,40)	P=0,13	-0,07 (0,38)	P=0,67	0,0642 (0,4425)	P=0,16

Tableau 11 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans la SB antérieure / frontale du Corps Calleux

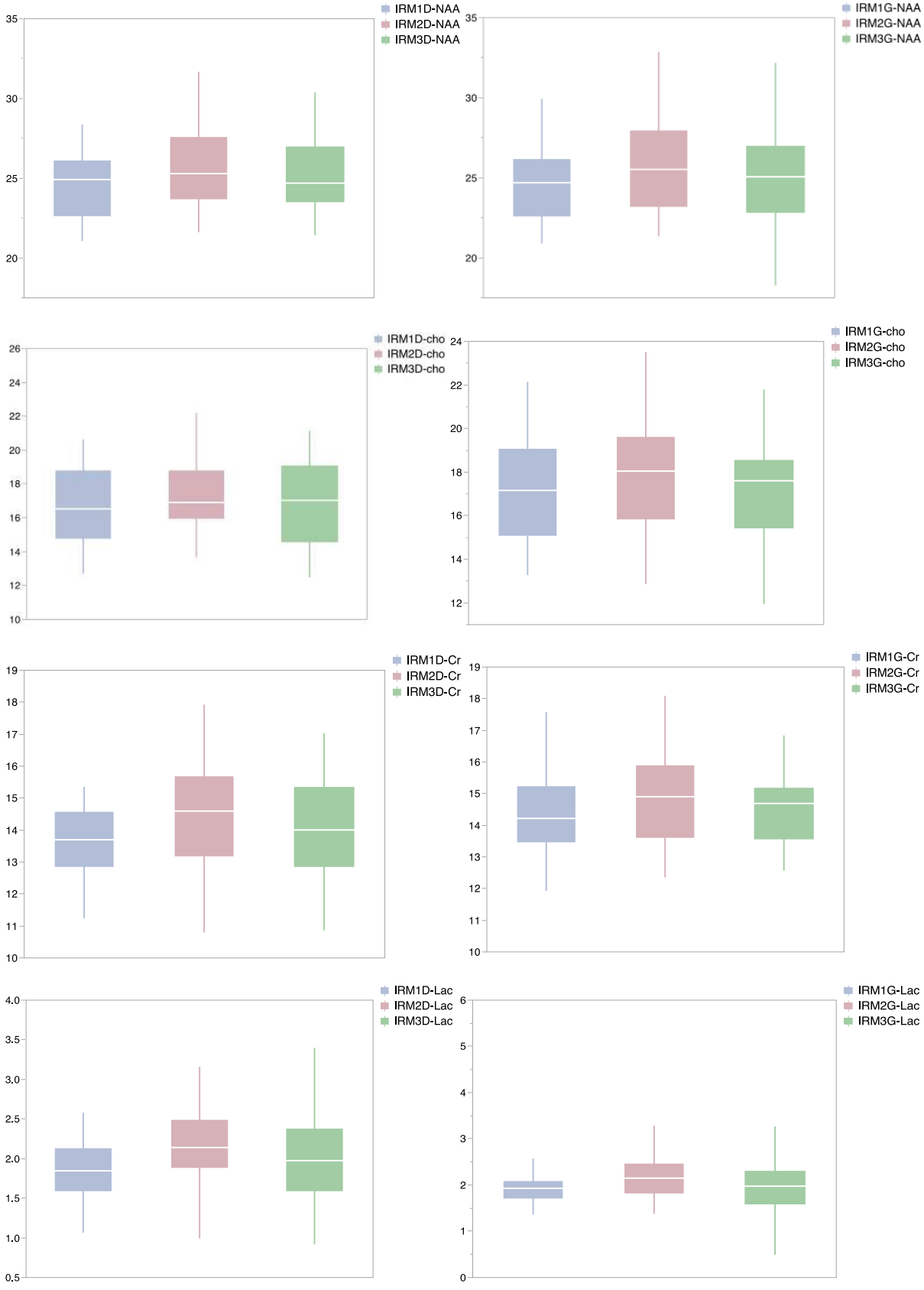


Figure 45 – Box plots au niveau de la région de la SB antérieure/frontale du corps calleux

SB postérieure/pariétale du corps calleux		Moyenne (écart type)		
		IRM 1 07h30	IRM 2 13h30	IRM 3 18h00
NAA	Droit	27,66 (2,06)	27,55 (3,29)	27,54 (2,44)
	Gauche	27,89 (2,23)	27,57 (3,32)	27,47 (2,71)
Cho	Droit	14,62 (1,71)	14,32 (2,22)	14,51 (1,82)
	Gauche	15,38 (1,77)	14,93 (2,44)	15,15 (2,03)
Cr	Droit	13,82 (0,90)	14,08 (1,14)	14,00 (1,11)
	Gauche	14,36 (0,72)	14,74 (1,48)	14,46 (0,89)
Lac	Droit	2,17 (0,26)	2,39 (0,59)	2,42 (0,59)
	Gauche	2,05 (0,22)	2,37 (0,60)	2,35 (0,78)

SB postérieure/pariétale du corps calleux		Variabilité (écart type) ; (*P* valeur)					
		IRM1 vs IRM2		IRM1 vs IRM3		IRM2 vs IRM3	
NAA	Droit	-0,00 (0,09)	**P<0,01****	0,0061 (0,0825)	**P<0,01****	-0,0032 (0,0662)	**P<0,01****
	Gauche	-0,01 (0,08)	**P<0,01****	0,0031 (0,0941)	**P<0,01****	-0,0147 (0,0578)	**P<0,01****
Cho	Droit	0,066 (0,162)	P=0,06	0,0324 (0,1875)	**P<0,01****	-0,0043 (0,0898)	P=0,09
	Gauche	-0,02 (0,15)	**P=0,04***	0,0361 (0,1968)	**P<0,01****	-0,0124 (0,0925)	P=0,10
Cr	Droit	0,02 (0,09)	P=0,27	-0,0026 (0,0789)	**P<0,01****	0,0147 (0,0789)	**P<0,01****
	Gauche	0,03 (0,10)	**P=0,04***	-0,0117 (0,0878)	**P<0,01****	-0,0123 (0,0925)	**P<0,01****
Lac	Droit	0,11 (0,26)	P=0.18	0,0352 (0,2107)	P=0,21	0,1273 (0,2937)	**P<0,01****
	Gauche	0,16 (0,29)	P=0,14	0,0295 (0,3921)	**P=0,02***	0,1475 (0,3392)	P=0,28

Tableau 12 - Résultats de l'analyse de variabilité des concentrations de métabolites dans la SB postérieure / pariétale du Corps Calleux

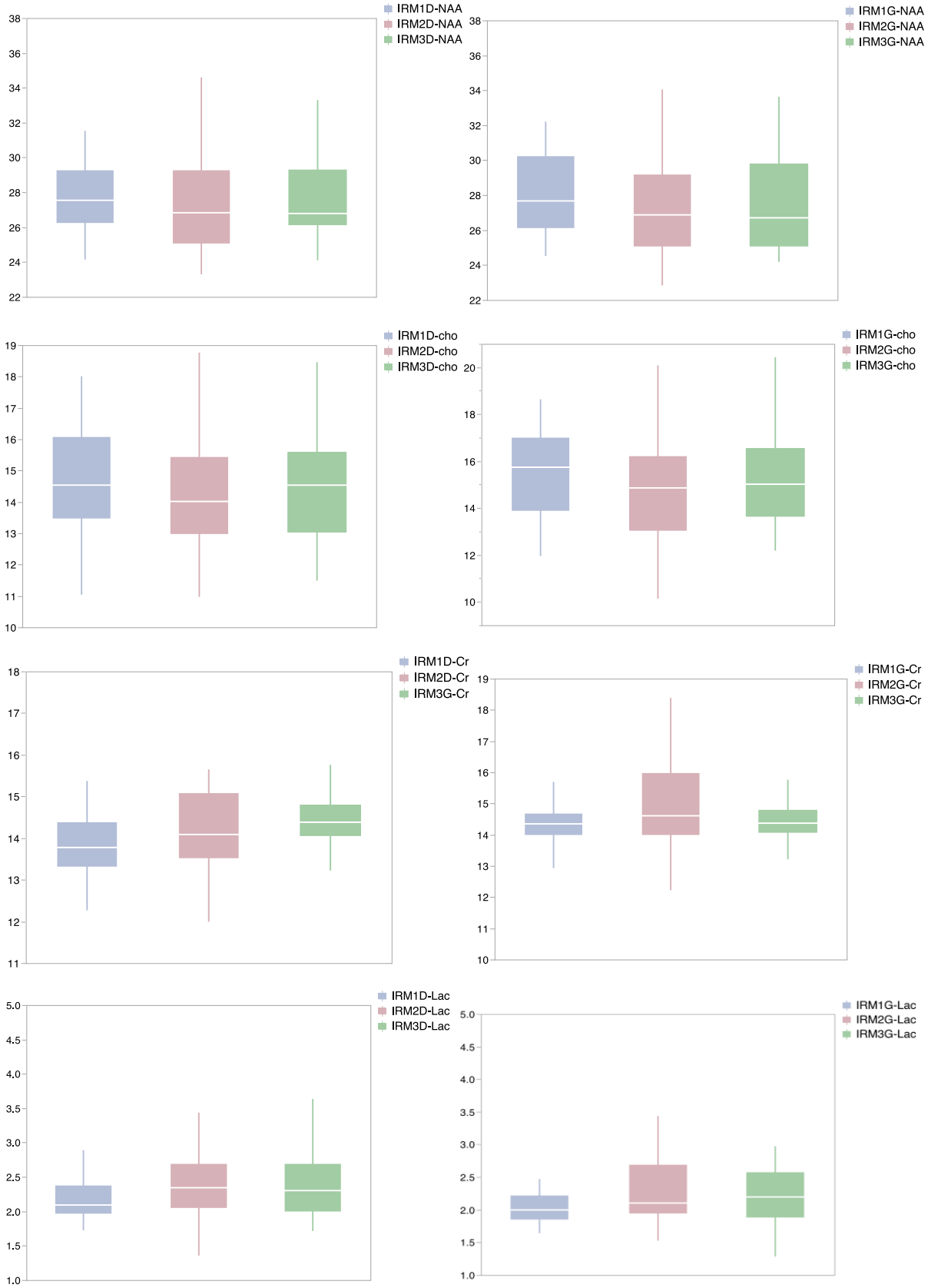


Figure 46 – Box plots au niveau de la région de la SB postérieure/pariétale du corps calleux

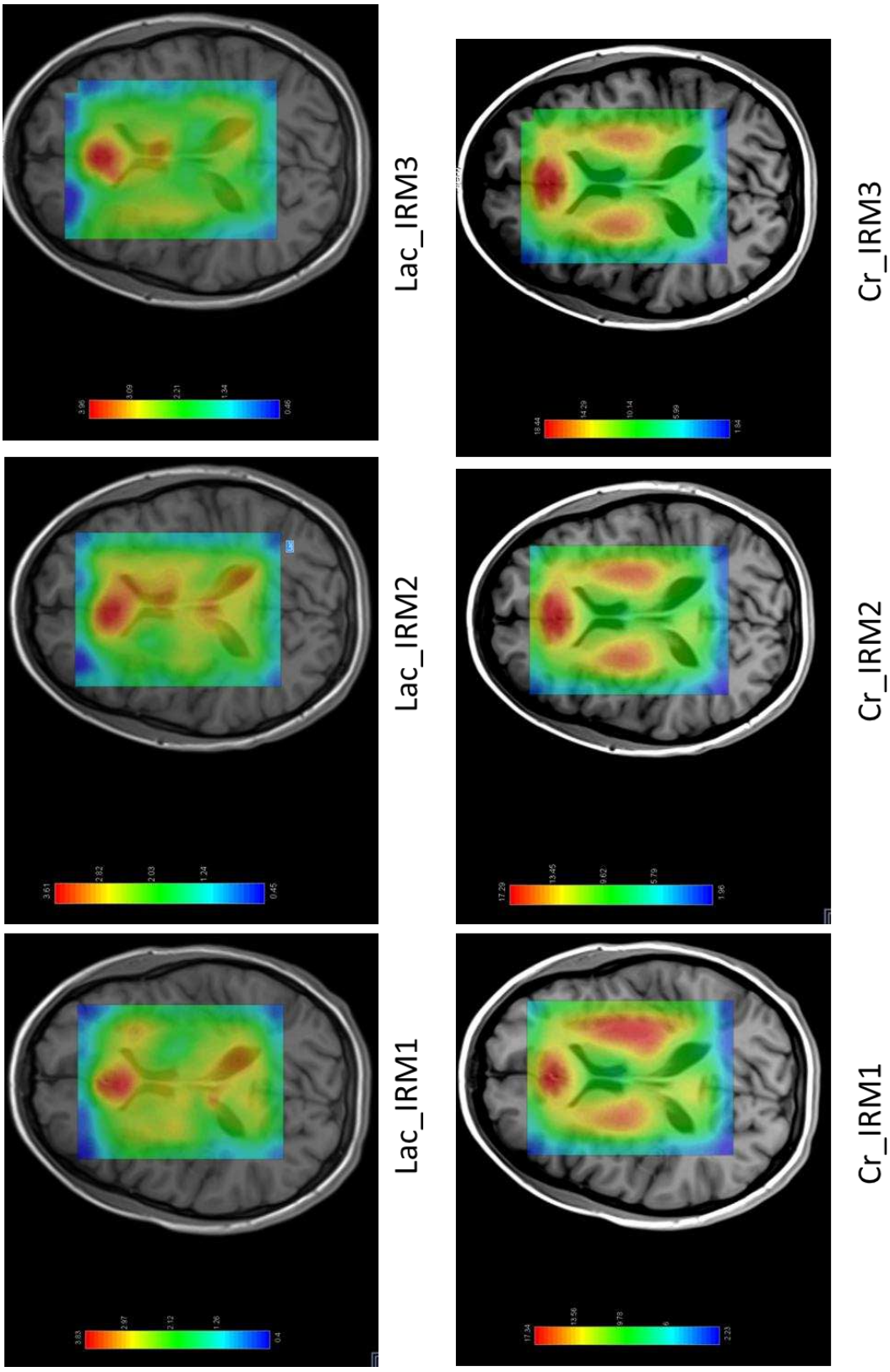


Figure 47 : Cartographie de distribution du Lactate et de la créatine pour les trois temps de la journée pour le sujet A

1.3 RESULTATS DES OBJECTIFS SECONDAIRES

1.3.1 Comparaison des concentrations de métabolites dans chaque région cérébrale en fonction du sexe des sujets

Dans un deuxième temps nous avons recherché si le sexe des sujets (homme ou femme) avait un impact sur le métabolisme cérébral. Par souci de clarté considérant l'importante masse de données, les résultats seront présentés dans 2 tableaux : un avec l'ensemble des p-valeurs (Tableau 13) et un avec les moyennes et écarts types uniquement pour les p-valeurs significatives (Tableau 14).

Ainsi, il a été relevé sur le temps de l'IRM1 (07h30), une augmentation significative des concentrations de métabolites chez les sujets masculins par rapport aux sujets féminins concernant le lactate, à droite comme à gauche dans le pCCA, et la Cho, à gauche dans le CCP (respectivement $p = 0,05$ et $p < 0,01$; $p = 0,03$). On retrouve un résultat similaire dans le CCP concernant la Cho sur le temps de l'IRM3, uniquement à gauche ($p < 0,01$).

Au contraire, une diminution des concentrations de métabolites chez les sujets masculins par rapport aux sujets féminins a été mise en évidence concernant le NAA : au niveau du NC à droite lors de l'IRM3 et au niveau du putamen à droite et à gauche à l'IRM2 (respectivement $p = 0,03$; $p = 0,01$ et $p = 0,05$). De la même manière, une diminution significative de la Cr (à droite comme à gauche lors de l'IRM1 et de l'IRM3) et du lactate (à droite et gauche à l'IRM1 et uniquement à gauche à l'IRM2) a été mise en évidence dans la SB de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux (respectivement $p = 0,02$ et $p = 0,05$ puis $p = 0,04$ et $p < 0,01$; $p = 0,01$ et $p = 0,02$ puis $p = 0,03$).

Aucune modification significative n'a été mise en évidence dans les autres structures cérébrales : thalamus, CI et SB de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux.

Homme vs Femme	Métabolites	pCCA	CCP	NC	Striatum	Thalamus	CI	SB antérieure/frontale du corps calleux	SB postérieure/pariétale du corps calleux
IRM1 Droite	NAA	P=0,98	P=0,37	P=0,23	P=0,08	P=0,64	P=0,32	P=0,36	P=0,38
	CHO	P=0,13	P=0,10	P=0,64	P=0,43	P=0,15	P=0,51	P=0,11	P=0,22
	CR	P=0,64	P=0,17	P=0,27	P=0,19	P=0,92	P=0,20	P=0,56	**P=0,02***
	LAC	**P=0,05***	P=0,27	P=0,76	P=0,60	P=0,18	P=0,78	P=0,82	**P=0,01****
IRM1 Gauche	NAA	P=0,94	P=0,52	P=0,59	P=0,28	P=0,61	P=0,56	P=0,44	P=0,44
	CHO	P=0,86	**P=0,03***	P=0,16	P=0,07	P=0,46	P=0,38	P=0,10	P=0,13
	CR	P=0,28	P=0,12	P=0,58	P=0,83	P=0,66	P=0,98	P=0,21	**P=0,05***
	LAC	**P<0,01****	P=0,17	P=0,74	P=0,35	P=0,59	P=0,03	P=0,83	**P=0,02***
IRM2 Droite	NAA	P=0,53	P=0,12	P=0,08	**P=0,01****	P=0,23	P=0,07	P=0,80	P=0,38
	CHO	P=0,29	P=0,87	P=0,49	P=0,81	P=0,44	P=0,81	P=0,17	P=0,32
	CR	P=0,68	P=0,09	P=0,41	P=0,15	P=0,56	P=0,28	P=0,96	P=0,29
	LAC	P=0,55	P=0,11	P=0,13	P=0,59	P=0,48	P=0,03	P=0,71	P=0,27
IRM2 Gauche	NAA	P=0,56	P=0,21	P=0,04	**P=0,05***	P=0,19	P=0,19	P=0,44	P=0,31
	CHO	P=0,34	P=0,35	P=0,37	P=0,25	P=0,16	P=0,55	P=0, 06	P=0,45
	CR	P=0,77	P=0,30	P=0,66	P=0,94	P=0,97	P=0,70	P=0,42	P=0,06
	LAC	P=0,36	P=0,09	P=0,75	P=0,80	P=0,10	P=0,07	P=0,65	**P=0,03***
IRM3 Droite	NAA	P=0,98	P=0,67	**P=0,03***	P=0,20	P=0,89	P=0,62	P=0,20	P=0,50
	CHO	P=0,86	P=0,06	P=0,80	P=0,29	P=0,47	P=0,22	P=0,86	P=0,57
	CR	P=0,45	P=0,95	P=0,12	P=0,22	P=0,88	P=0,71	P=0,13	**P=0,04***
	LAC	P=0,35	P=0,88	P=0,99	P=0,32	P=0,34	P=0,89	P=0,37	P=0,30
IRM3 Gauche	NAA	P=0,90	P=0,14	P=0,54	P=0,23	P=0,93	P=0,13	P=0,76	P=0,89
	CHO	P=0,28	**P<0,01****	P=0,66	P=0,42	P=0,36	P=0,71	P=0,50	P=0,15
	CR	P=0,96	P=0,64	P=0,29	P=0,65	P=0,35	P=0,30	P=0,81	**P<0,01****
	LAC	P=0,97	P=0,60	P=0,41	P=0,66	P=0,96	P=0,49	P=0,64	P=0,63

Tableau 13 – Résultats p-valeurs de la comparaison du métabolisme cérébral en fonction du sexe des sujets

pCCA		Variabilité (écart type)		*P* valeur
		Homme	Femme	Homme vs Femme
Lac	IRM1 Droit	2,68 (0,41)	2,33 (0,51)	***P=0,05****
	IRM1 Gauche	2,75 (0,40)	2,29 (0,44)	***P < 0,01****
CCP				
Cho	IRM1 Gauche	15,01 (1,73)	13,87 (1,20)	***P=0,03****
	IRM3 Gauche	15,01 (1,54)	12,89 (2,38)	***P < 0,01****
NC				
NAA	IRM3 Droit	24,98 (2,45)	27,07 (2,44)	***P=0,03****
Putamen				
NAA	IRM2 Droit	26,85 (2,37)	29,32 (2,64)	***P=0,01****
	IRM2 Gauche	28,21 (2,66)	30,39 (3,29)	***P=0,05****
SB postérieure/pariétale du corps calleux				
Cr	IRM1 Droit	13,48 (0,90)	14,20 (0,83)	***P=0,02****
	IRM1 Gauche	14,15 (0,63)	14,64 (0,74)	***P=0,05****
	IRM3 Droit	13,68 (0,74)	14,49 (1,35)	***P=0,04****
	IRM3 Gauche	14,13 (0,55)	14,94 (1,06)	***P < 0,01****
Lac	IRM1 Droit	2,05 (0,22)	2,30 (0,26)	***P=0,01****
	IRM1 Gauche	1,96 (0,21)	2,15 (0,21)	***P=0,02****
	IRM2 Gauche	2,18 (0,47)	2,65 (0,67)	***P=0,03****

Tableau 14 – Résultats des moyennes et écarts types uniquement pour les p-valeurs significatives de la comparaison du métabolisme cérébral en fonction du sexe des sujets

1.3.2 Modélisations mathématiques

1.3.2.1 *Modélisation statistique du Lactate*

La place et l'importance du lactate comme substrat énergétique nous ont conduits à analyser l'ensemble de nos données du lactate afin d'étudier le rôle de ce dernier chez le sujet sain à trois moments importants de la journée dans le rythme circadien sur plusieurs régions cérébrales. Cette étude a permis de relever 1293 concentrations de lactate.

Les données utilisées pour l'ANOVA à trois facteurs sont les suivantes : (Tableau 15)

Facteurs	Nombre N	Niveaux
Sujets	27	27/30, car 3 ne présentaient pas de mesures du lactate
Régions cérébrales	16	pCCA, NC, le putamen, le thalamus, CI SB de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux pour chaque région droite et gauche
Horaires	3	7h30 / 13h30 / 17h30

Tableau 15 – Données utilisées pour l'ANOVA à trois facteurs

Chacun de ces trois facteurs est numéroté de 1 à 27 pour le facteur « sujets », de 1 à 16 pour toutes les régions.

Dans un premier temps, nous avons regardé la répartition du lactate en fonctions de chacun de ces trois facteurs (Figure 48). Une analyse descriptive de ces trois facteurs montre que les variations du lactate semblent pour le facteur horaire assez stables, par contre pour les facteurs sujets et régions les variations restent plutôt fluctuantes.

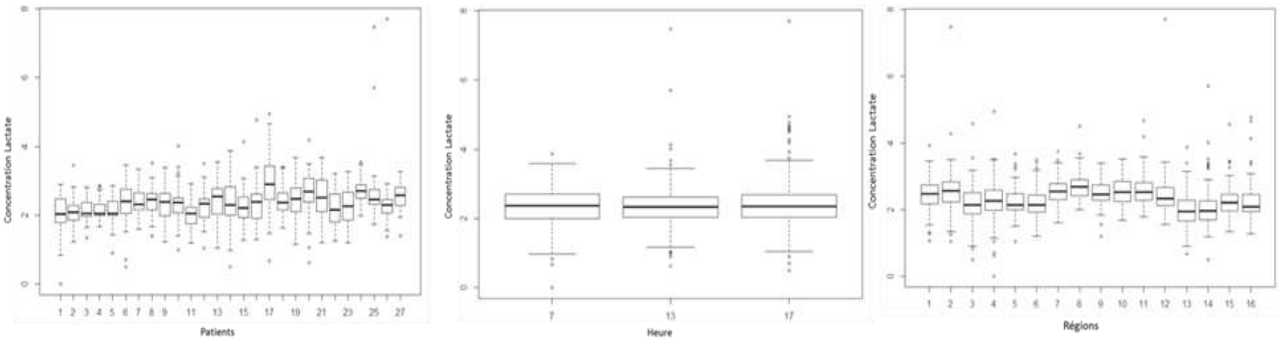


Figure 48 - Variation de la concentration du lactate pour les trois facteurs.

Le résultat de l'ANOVA de ces trois facteurs a permis d'éclairer cette analyse descriptive. Cette analyse permet de choisir entre deux hypothèses de test :

- H0 : Le facteur n'a pas d'influence sur la moyenne (ou les moyennes des échantillons pour les niveaux traités des facteurs donnés ne sont pas significativement différentes), contre
- H1 : au moins un niveau du facteur a une influence significative sur la moyenne (ou certaines moyennes des échantillons pour les niveaux analysés des facteurs donnés sont significativement différentes), les résultats de l'ANOVA sont répertoriés dans le Tableau 16.

Facteurs	Degré de Liberté DDL	Sommes des carrés	F	p-value
Sujets	26	59,32	8,61	$<2\ 10^{-16}$
Régions	15	49,73	12,51	$<2\ 10^{-16}$
Horaires	2	0,07	0,12	0,88
Résidus	*1249*	*330,94*	-	-

Tableau 16 - Résultats de l'analyse de variance

Ces résultats permettent de rejeter l'hypothèse H0 pour les facteurs Sujets et Régions au risque $\alpha = 0{,}01$, ces deux facteurs semblent donc être impactant. Aucune raison n'a été retrouvée pour rejeter H0 concernant le facteur" Horaires". Au risque, $\alpha = 0{,}01$, le facteur "Horaires" ne semble pas avoir d'impact sur la concentration en lactate. L'analyse des résidus de l'ANOVA montre une bonne répartition, proche d'une loi normale, ce qui permet de valider les résultats de l'analyse.

Un test de Tukey a permis de comparer deux à deux les niveaux des facteurs "Régions" et "Sujets". Pour le facteur Sujets, aucun résultat ne ressort de l'analyse. Par contre, le facteur "Régions" a mis en évidence deux groupes de régions au comportement significativement différent en regard de la concentration du lactate.

Le groupe 1 regroupant les régions droites et gauches du pCCA, noyau caudé, putamen, thalamus. (Figure 49 et 50)

Le groupe 2 regroupant les régions droites et gauches du CCP, CI, SB de la portion antérieure / frontale des radiations du corps calleux et la SB de la portion postérieure / pariétale du corps calleux (droite et gauche).

Nous avons réalisé à nouveau une ANOVA sur les deux groupes de région trouvée (tableaux 17 et 18 respectivement).

Facteurs	Degré de Liberté DDL	S^2	F	p-value
Sujets	26	30,79	4,91	$<1{,}03\ 10^{-13}$
Régions	7	3,79	2,24	0,03
Horaires	2	1,81	3,76	0,02
Résidus	*609*	*146,84*	-	-

Tableau 17 - Résultats de l'analyse de variance pour le Groupe1

Facteurs	Degré de Liberté DDL	S^2	F	p-value
Sujets	26	40,23	5,61	$<2\ 10^{-16}$
Régions	7	4,41	2,29	0,03
Horaires	2	1,78	3,22	0,04
Résidus	*612*	*168,73*	-	-

Tableau 18 - Résultats de l'analyse de variance pour le Groupe2

Pour chacun des deux groupes, il y a rejet de l'hypothèse H0 pour le facteur "Patient" au risque $\alpha = 0{,}01$, qui semble donc rester impactant dans ce contexte. Par contre, les facteurs Région et Horaires ne semblent pas avoir d'effet sur la variabilité de la concentration de lactate. Comme précédemment, les résidus de cette ANOVA semblent bien répartis (proche loi normale) et valident ces résultats obtenus.

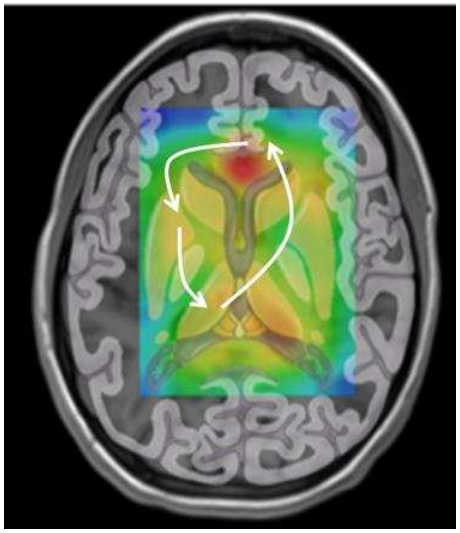


Figure 49 : Cartographie de la distribution du lactate au niveau des noyaux gris centraux (groupe 1)

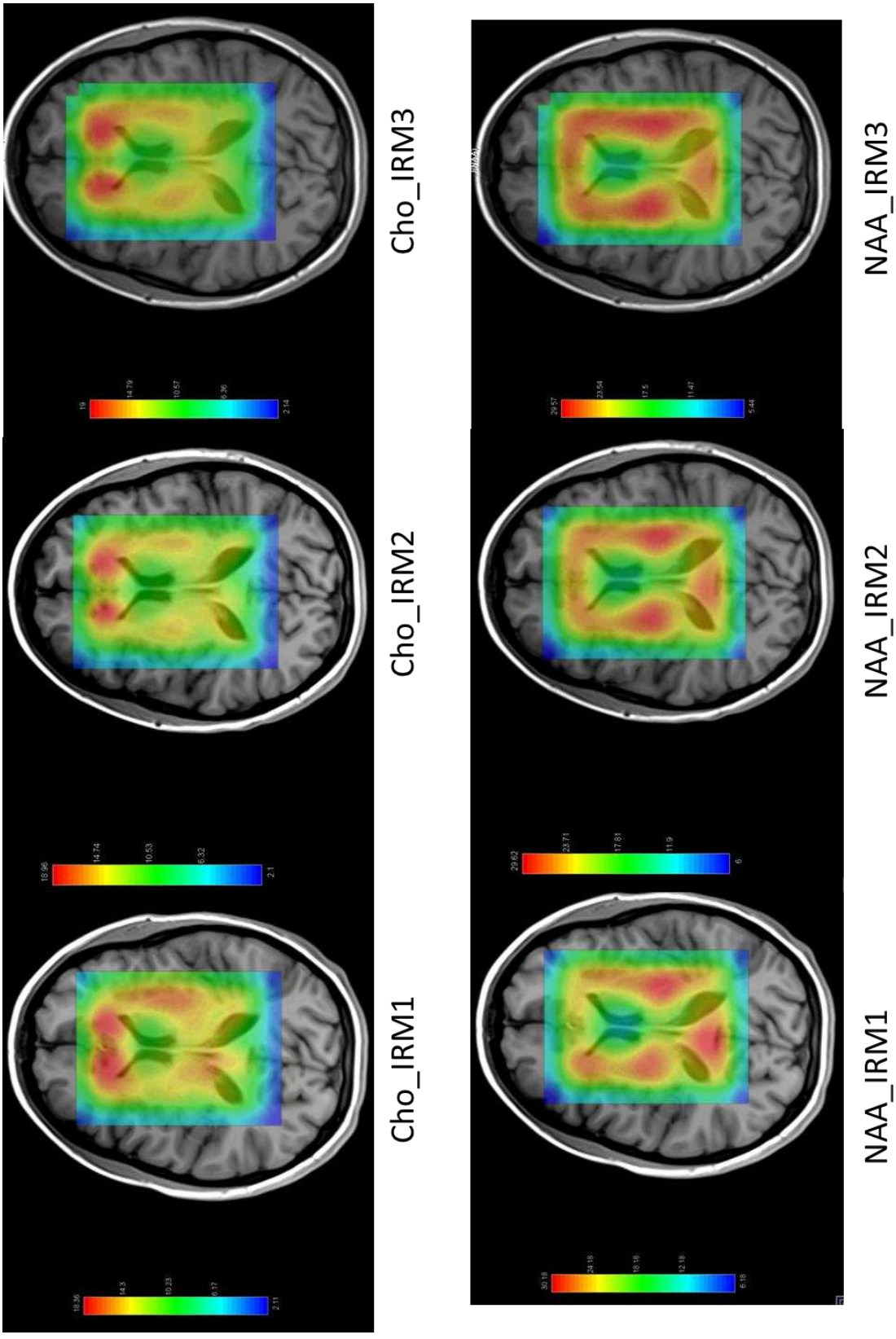


Figure 50 : Cartographie de la distribution du lactate (en unité arbitraire) montrant sa répartition au niveau de la boucle CSTC pour un sujet

1.3.2.2 *Modélisation mathématique des variations diurnes des métabolites*

Les résultats de la modélisation des variations diurnes des métabolites font l'objet d'un article accepté dans le journal AIMS Mathematics, en cours de publication (cf. page suivante et Annexe 2).

MATHEMATICAL MODELING OF BRAIN METABOLITES VARIATIONS IN THE CIRCADIAN RHYTHM

LAURA HATCHONDO[1], CAROLE GUILLEVIN[2,3], MATHIEU NAUDIN[2,3], LAURENCE CHERFILS[4], ALAIN MIRANVILLE[2], RÉMY GUILLEVIN[2,3]

[1]Université de Poitiers
Laboratoire de Mathématiques et Applications
Equipe DACTIM-MIS
UMR CNRS 7348
11 Boulevard Marie et Pierre Curie
Site du Futuroscope - Téléport 2
Bâtiment H3 - TSA 61125
F-86073 Poitiers Cedex 9, France
laura.htch@gmail.com

[2]Université de Poitiers
Laboratoire I3M et Laboratoire de Mathématiques et Applications
Equipe DACTIM-MIS
UMR CNRS 7348
11 Boulevard Marie et Pierre Curie
Site du Futuroscope - Téléport 2
Bâtiment H3 - TSA 61125
F-86073 Poitiers Cedex 9, France
Carole.GUILLEVIN@chu-poitiers.fr
mathieu.naudin@math.univ-poitiers.fr
Alain.Miranville@math.univ-poitiers.fr
Remy.GUILLEVIN@chu-poitiers.fr

[3]CHU de Poitiers
2 Rue de la Milétrie
F-86021 Poitiers, France

[4]Université de La Rochelle
Laboratoire des Sciences de l'Ingénieur pour l'Environnement
UMR CNRS 7356
Avenue Michel Crépeau
F-17042 La Rochelle Cedex, France
laurence.cherfils@univ-lr.fr

1. Introduction

Magnetic Resonance human Imaging has emerged 30 years ago and progressively been imposed itself as the reference for in vivo non invasive multiorgans investigation. Recent and huge development of technical aspects and sequences have lead MRI to switch from "anatomic" to multiparametric powerful investigation system. Namely, multinuclear spectroscopy/imaging and perfusion sequences today provide numerous so called "metabolic" informations which are matching with dramatic increase of human metabolism knowledge. Then, significant metabolic modifications have been demonstrated in pathologies usually presenting a normal "anatomic" appearance, as psychiatric diseases, as we published them in previous papers. The correlative (and underlying) question concerned the measurements' reliability. Yet circadian variations of metabolite concentrations as they can be calculated from spectroscopic acquisitions appeared to be of importance in this context. We performed three successive acquisitions at "key" moments referring to the circadian rythm: 8am, 1pm and 5pm on 30 healthy volunteers, on 12 different areas. Several fluctuations were founded within acquisition time and location thus suggesting modeling usefulness.

We propose hereafter to develop a mathematical analysis and modeling for describing and integrating these fluctuations.

2. Mathematical analysis

We consider the initial value problem

$$y' + \frac{ky}{k' + y} = a \sin(bt + c), \ a, \ b, \ k, \ k' > 0, \tag{2.1}$$

$$y(0) = y_0 \geq 0. \tag{2.2}$$

Noting that the function

$$f : (t, x) \mapsto a \sin(bt + c) - \frac{kx}{k' + x}$$

is $\mathcal{C}^1$ on $\mathbb{R} \times (-k', +\infty)$, it follows from the Cauchy–Lipschitz theorem that (2.1)-(2.2) possesses the maximal solution

$$y : [0, T_\star) \to (-k', +\infty).$$

We have the

Theorem 2.1. *The maximal solution y is defined on $\mathbb{R}^+$ (i.e., $T_\star = +\infty$).*

Proof. Let y_+ be the maximal solution to the initial value problem

$$y'_+ + \frac{ky_+}{k' + |y_+|} = a, \tag{2.3}$$

$$y_+(0) = y_0. \tag{2.4}$$

Noting that the function

$$g : x \mapsto \frac{kx}{k' + |x|}$$

is of class $\mathcal{C}^1$ and globally Lipschitz continuous on $\mathbb{R}$, it follows that y_+ is uniquely defined on $\mathbb{R}^+$. Multiplying (2.3) by $-y_+^-$, where $y_+ = y_+^+ - y_+^-$, $y_+^+ = \max(y_+, 0)$, $y_+^- = \max(-y_+, 0)$, we obtain

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}|y_+^-|^2 + \frac{k|y_+^-|^2}{k' + |y_+|} = -ay_+^- \leq 0,$$

so that

$$\frac{d}{dt}|y_+^-|^2 \leq 0.$$

Therefore

$$|y_+^-| = 0$$

and

$$y_+ \geq 0. \tag{2.5}$$

This yields that y_+ is the unique solution to

$$y'_+ + \frac{ky_+}{k' + y_+} = a, \tag{2.6}$$

$$y_+(0) = y_0, \tag{2.7}$$

defined on $\mathbb{R}^+$.

Let then y_- be the maximal solution to

$$y'_- + \frac{ky_-}{k' + y_-} = -a, \tag{2.8}$$

$$y_-(0) = y_0, \tag{2.9}$$

defined on $[0, T_\star^-)$ (the existence and uniqueness of y_- follows from the Cauchy–Lipschitz theorem). We can note that (2.8) possesses a unique equilibrium defined by

$$\frac{ky_-^e}{k' + y_-^e} = -a,$$

i.e.,

$$y_-^e = -\frac{ak'}{a+k} \in (-k', 0).$$

Setting $z = y_- - y_-^e$, we have

$$z' + \varphi_-(t)z = 0,$$

where

$$\varphi_-(t) = \int_0^1 h'(sy_- + (1-s)y_-^e)\, ds \geq 0,$$

with $h(x) = \frac{kx}{k'+x}$. Therefore,

$$z(t) = z(0)e^{-\int_0^t \varphi_-(\xi)\, d\xi}$$

and

$$y_-(t) = y_-^e + (y_0 - y_-^e)e^{-\int_0^t \varphi_-(\xi)\, d\xi},\ t \geq 0. \tag{2.10}$$

This yields that y_- is bounded, so that $T_\star^- = +\infty$ and

$$y_-(t) > -k',\ t \geq 0. \tag{2.11}$$

Now, it follows from the comparison principle that, $\forall t \in [0, T_\star)$,

$$y_-(t) \leq y(t) \leq y_+(t). \tag{2.12}$$

In particular, if $T_\star < +\infty$, then y remains bounded as $t \to T_\star$, which yields a contradiction. Thus, $T_\star = +\infty$, which finishes the proof.

□

Remark 2.2. We can actually prove, proceeding as above, that $y(t) \geq y_-^e$, $t \geq 0$. Indeed, we have, setting $z = y - y_-^e$,

$$z' + g(y) - g(y_-^e) = a + a\sin(bt + c) \geq 0.$$

Multiplying the above equality by $-z^-$, we obtain

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}|z^-|^2 - (g(y) - g(y_-^e))z^- \leq 0,$$

which yields, noting that $g' \geq 0$ and $-zz^- = |z^-|^2$,

$$\frac{d}{dt}|z^-|^2 \leq 0$$

and the result follows. Note however that (2.10) gives a better lower bound on y, in the sense that it yields that y is nonnegative at least for some time. Note indeed that y corresponds to a concentration and is expected to be nonnegative (see below).

We then have the

Theorem 2.3. *We assume that $k > a$. Then the solution y to (2.1)-(2.2) (defined on $\mathbb{R}^+$) is bounded.*

Proof. We again consider the solution y_+ to (2.6)-(2.7), defined on $\mathbb{R}^+$. Note that, when $k > a$, (2.6) possesses a unique equilibrium y_+^e defined by

$$\frac{ky_+^e}{k' + y_+^e} = a,$$

i.e.,

$$y_+^e = \frac{ak'}{k-a} > 0.$$

Proceeding as in the proof of Theorem 2.1, we find

$$y_+(t) = y_+^e + (y_0 - y_+^e)e^{-\int_0^t \varphi_+(\xi)\,d\xi}, \ t \geq 0, \tag{2.13}$$

where

$$\varphi_+(t) = \int_0^1 g'(sy_+ + (1-s)y_+^e)\,ds \geq 0. \tag{2.14}$$

Therefore, y_+ is bounded and, recalling (2.12), it follows that y is bounded, which finishes the proof of the theorem.

□

Actually, assuming that y_0 is large enough, we can also prove that y is bounded on $\mathbb{R}^+$. More precisely, we have the

Theorem 2.4. *We assume that*

$$y_0 \geq 2\frac{a}{b}. \tag{2.15}$$

Then, the solution y to (2.1)-(2.2) is bounded.

Proof. Let now y_+ be the solution (defined on $\mathbb{R}^+$) to

$$y_+' = a\sin(bt + c), \tag{2.16}$$

$$y_+(0) = y_0. \tag{2.17}$$

Clearly,

$$y_+(t) = y_0 + \frac{a}{b}(\cos c - \cos(bt + c)), \tag{2.18}$$

so that

$$y_+(t) \geq 0,\ t \geq 0. \tag{2.19}$$

Next, we set $z = y - y_+$ and have

$$z' + \frac{ky}{k' + y} = 0,\ z(0) = 0,$$

which we can rewrite as

$$z' + \frac{kz}{k' + y} = -\frac{ky_+}{k' + y}. \tag{2.20}$$

Multiplying (2.20) by z^+, we obtain

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}|z^+|^2 + \frac{k|z^+|^2}{k' + y} = -\frac{ky_+z^+}{k' + y},$$

which yields, noting/recalling that $k' + y > 0$ and $y_+ \geq 0$,

$$\frac{d}{dt}|z^+|^2 \leq 0,$$

so that

$$y(t) \leq y_+(t),\ t \geq 0.$$

Employing once more the comparison principle, we deduce that

$$y_-(t) \le y(t) \le y_+(t),\ t \ge 0, \tag{2.21}$$

where y_- is as defined in the proof of Theorem 2.1. The proof follows from (2.21). □

Remark 2.5. One crucial question is whether the solution y to (2.1)-(2.2) remains nonnegative, assuming that $y_0 > 0$ (note indeed that, if, for some $t \ge 0$, $y(t) = 0$, then

$$y'(t) = a \sin(bt + c)$$

and can be negative; in particular, if $y_0 = 0$ and $\sin c < 0$, then $y'(0) < 0$); as already mentioned, y corresponds to a concentration and is thus expected to be nonnegative. We thus see that y can be negative when $y_0 = 0$ (and even when $y_0 > 0$ is small). We believe however that, when $y_0 > 0$ is large enough, then y remains positive; this is confirmed by the numerical simulations below. Unfortunately, we have not been able to prove this. One difficulty is to find a nonnegative subsolution.

Remark 2.6. A model, ensuring nonnegativity, reads

$$y' + \frac{ky}{k' + y} = a \sin^2(bt + c),\ a,\ b,\ k,\ k' > 0, \tag{2.22}$$

$$y(0) = y_0 \ge 0. \tag{2.23}$$

As above, we have the existence and uniqueness of the solution, defined on $\mathbb{R}^+$, such that $y(t) > -k'$, $t \ge 0$. Then, multiplying (2.22) by $-y^-$, we obtain

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}|y^-|^2 + \frac{k|y^-|^2}{k' + y} = -a \sin^2(bt + c)y^- \le 0,$$

so that

$$\frac{d}{dt}|y^-|^2 \le 0$$

and

$$y(t) \ge 0,\ t \ge 0.$$

The numerical simulations below show that this model gives satisfactory results for the lactate concentrations (the solution to the first model becomes indeed negative in that case). However, as far as the other metabolites concentrations are concerned, the first model gives better results.

3. Numerical simulations

3.1. Using the model (2.1). We test the model (2.1) with medical data, supplied from MRI scan by the Poitiers hospital. These data consist, for several patients, in the concentrations of brain metabolites (lactate, choline for instance) at different brain areas and at different times of the day: 7h30, 13h30 and 17h30. Basically, these data can be divided into four classes: the hat shape (the second dosage is maximum), the reverse hat shape (the second dosage is minimum), the increasing shape (the three dosages are increasing with respect to time) and the decreasing shape.

In Figure 1, we present, for each class of data, a comparison between the medical data and the simulations, during the ten hours (left) and during the three days (right) next to the first IRM scan. In the right columns of Figure 1, the blue circles correspond to actual measured data, and the red crosses correspond to predicted values, taking into account the circadian rhythm. The first row of the Figure corresponds to a choline dosage, for a patient of the hat shape class. The corresponding model is $y'(t) = -\frac{0.007y}{10.5+y} + 0.5\sin(0.265t + 1.4)$. The second row corresponds to a choline dosage, for a patient of the reverse hat shape class, with the model $y'(t) = -\frac{0.01y}{5+y} + 0.5\sin(0.265t - 0.85)$. The third row corresponds to a choline dosage, for a patient of the increasing shape class, with the model $y'(t) = -\frac{0.004}{0.8+y} + 0.29\sin(0.265t + 1)$. Finally, the fourth row corresponds to a Cr dosage for a patient of the decreasing shape class, and the model is $y'(t) = -\frac{0.004}{7+y} + 0.3\sin(0.265t + 2.8)$. The Figure 1 illustrates that the model matches well the medical data.

3.2. Using the model (2.22). Although the model (2.1) seems convenient in many cases, it is not suitable for modeling the variations of lactate. Indeed, the concentrations being small for this metabolite, the simulations may become negative during the simulations. In Figure 3.2, we compare, in the case of a lactate concentration, two solutions given by the models (2.1) ($y'(t) = -\frac{0.1y}{8+y} + 0.5\sin(0.265t + 1.9)$) and (2.22) ($y'(t) = -\frac{2y}{5.5+y} + 0.9\sin^2(0.265t + 0.9)$). With the first model, the solutions become negative after ten hours, while with the second model the solution remains positive (see Remark (2.6)).

In Figure 3.3, we compare, for a choline concentration, two solutions : one given by model (2.1) ($y'(t) = -\frac{0.007y}{10.5+y} + 0.5\sin(0.265t + 1.4)$) and the second one given by model (2.22) ($y'(t) = -\frac{0.7y}{10.7+y} + 0.8\sin^2(0.1325t + 1.4)$). As far as the ten first hours are concerned, the solutions are very similar (Figure 3.3, left). And although both solutions match well the medical data, they are very different over the three days period (right). In particular, the range of variations of the solution of model (2.1) is significantly larger than the one for model (2.22) and may be less medically relevant.

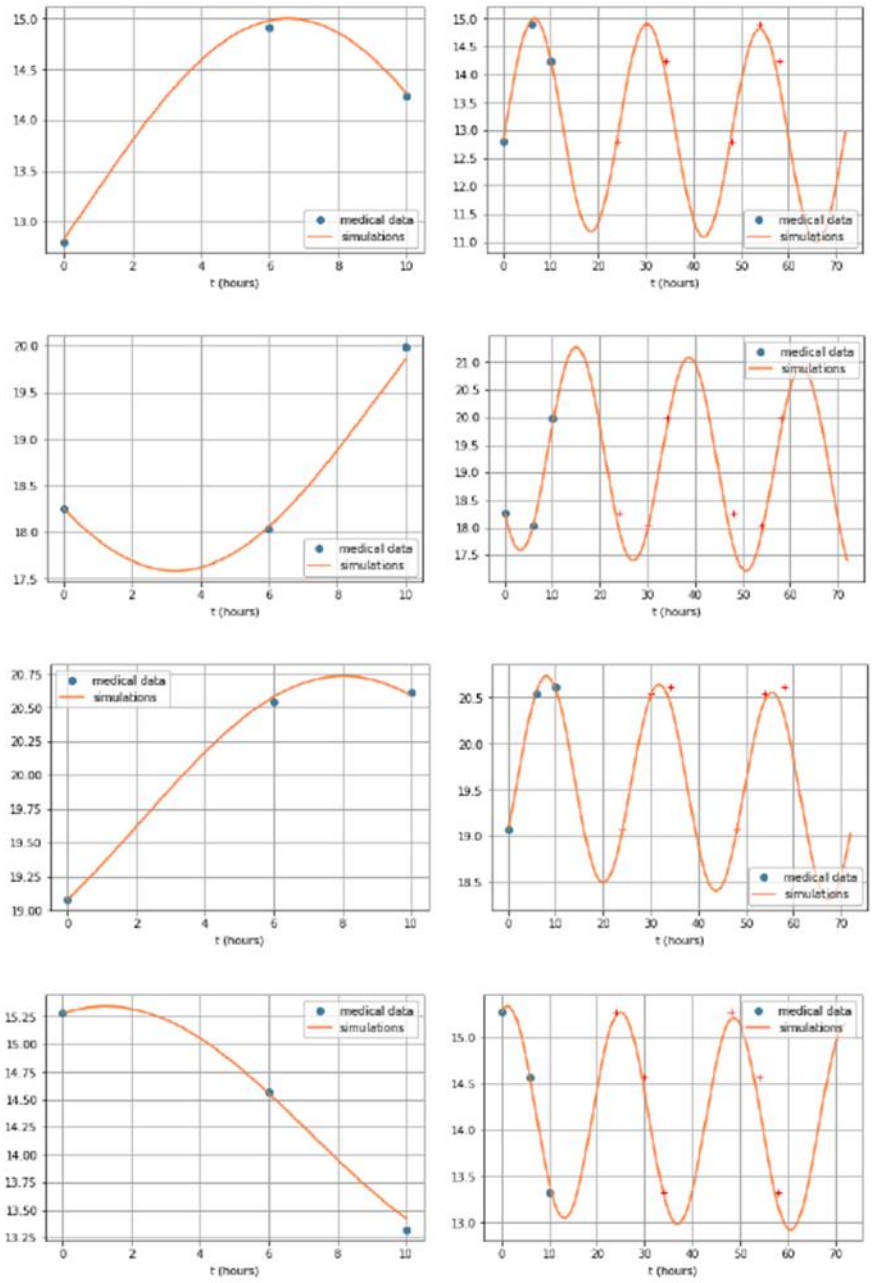


FIGURE 3.1. Comparisons between the medical data and the simulations, during the first 10 hours (left column) and during the three days (right column) next to the first IRM scan. First row: choline dosage for a patient of the hat shape class; second row: choline dosage for a patient of the reverse hat shape class; third row: choline dosage for a patient of the increasing shape class; and fourth row: choline dosage for a patient of a decreasing shape class.

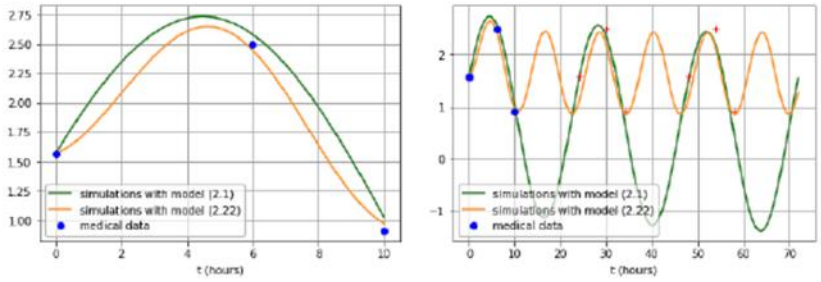


FIGURE 3.2. Comparison of the simulations obtained with model (2.1) and (2.22) for a lactate concentration

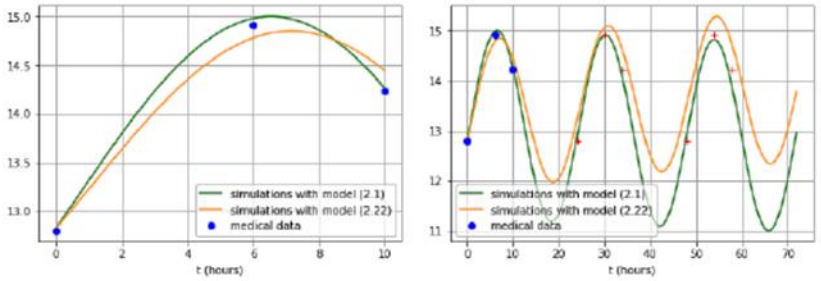


FIGURE 3.3. Comparison of the simulations obtained with model (2.1) and (2.22) for a choline concentration

Références : (4,82,87–89)

2 SRM-^{1}H ET TOC

Comme nous l'avons déjà évoqué à plusieurs reprises, à l'origine de l'étude SRM-Dyn24, nous avons fait une étude clinique sur une population de patients atteints de Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) sévères. L'objectif final de SRM-Dyn24 est bien sûr son application en clinique (routine ou recherche), et il était donc indispensable de rappeler les résultats de notre première étude (4). Nous nous limiterons à la présentation des résultats de l'objectif principal pour ne pas surcharger ce travail.

2.1 CARACTERISTIQUES GENERALES DES SUJETS

Les statistiques descriptives démographiques sont présentées dans le Tableau 19.

	TOC (n=23)	Témoins (n=22)	p-valeur
Âge (an)	38,8 (+/- 12,2)	31,7 (+/- 7,9)	0,044
Sexe H : F	13 : 10	12 : 10	0,89
Y-BOCS	29,9 (+/- 4)	-	-
MADRS	12 (+/- 6)	-	-
Durée d'évolution de la maladie (an)	20,6 (+/- 10,4)	-	-
Âge de début de la maladie (an)	18,7 (+/- 9,2)	-	-

Tableau 19 – Caractéristiques démographiques des sujets
Données quantitatives : moyenne +/- écart-type ; données qualitatives : effectifs en pourcentages.

Notre travail a étudié un échantillon de 45 sujets, dont 23 patients souffrant de TOC sévères et 22 témoins. Le groupe de patients avait un âge moyen de 38,83 ans (écart-type = 12,22 ; étendue de 20 à 62 ans), était composé de 13 hommes et 10 femmes et la sévérité du TOC était en moyenne de 29,86 (écart-type = 4,575). De plus, ce groupe présentait une moyenne de score à l'échelle de dépression MADRS de 12 (+/- 6), une durée moyenne d'évolution de la maladie de 20,6 ans (+/- 10,4) et un âge moyen de début de la maladie de 18,7 (+/- 9,2).

Le groupe contrôle était composé de 22 témoins, dont 12 hommes et 10 femmes ; l'âge moyen était de 31,65 (écart-type = 7,94 ; étendue de 21 à 50 ans). L'âge moyen des témoins était significativement plus bas que celui des patients (p = 0.044). La répartition des sexes était homogène entre les deux groupes (Chi2 de Pearson = 0,018 et p = 0,894).

2.2 RESULTATS DE L'OBJECTIF PRINCIPAL

Nous avons comparé les moyennes (droites + gauches) des concentrations de métabolites, en SRM-^{1}H, entre le groupe de patients et le groupe de témoins dans chaque région anatomique d'intérêt : CCA, striatum et thalamus. Les analyses de ces données, ajustées sur l'âge, ont mis en évidence plusieurs résultats significatifs (Tableau 20) qui sont les suivants :

- Dans le CCA, la choline et le rapport Cho/Cr étaient augmentés chez les patients par rapport aux témoins (respectivement p = 0,008 et p = 0,002), alors que le rapport NAA/Cho est diminué (p = 0,008).
- Dans le striatum, la choline était augmentée chez les patients par rapport aux témoins (p = 0,010) (Figure 51), alors que les rapports NAA/Cr et NAA/Cho étaient diminués (respectivement p = 0,035 et p = 0,044).
- Dans le thalamus, la choline est augmentée chez les patients par rapport aux témoins (p = 0,033) (Figure 51). Aucun résultat significatif n'a été mis en évidence dans le CCA.

ROI	***Métabolites***	**TOC**	**Témoins**	***p-valeur***
		Médiane [min-max]	*Médiane [min-max]*	
CCA				
	Cho	510,08 [360,11-901,59]	390,87 [311,44-677,91]	< 0,01**
	Cho/Cr	1,05 [0,81-1,41]	0,87 [0,56-1,29]	< 0,01**
	NAA/Cho	1,45 [0,94-2,33]	1,88 [1,11-2,49]	< 0,01**
Striatum				
	Cho	646,18 [328,57-1144]	485,77 [274,79-799,2]	0,01**
	NAA/Cr	1,25 [0,706- 2,113]	1,11 [0,74- 2,28]	0,03*
	NAA/Cho	1,39 [1,045- 2,367]	1,60 [1,15- 2,18]	0,04*
Thalamus				
	Cho	323,8 [194,09- 547,75]	276,40 [174,39- 488,51]	0,03*

Tableau 20 – Analyse comparative ajustée sur l'âge des valeurs de métabolites et rapports de métabolites SRM -^{1}H dans le CCA, le striatum et le thalamus en fonction des groupes de sujets.

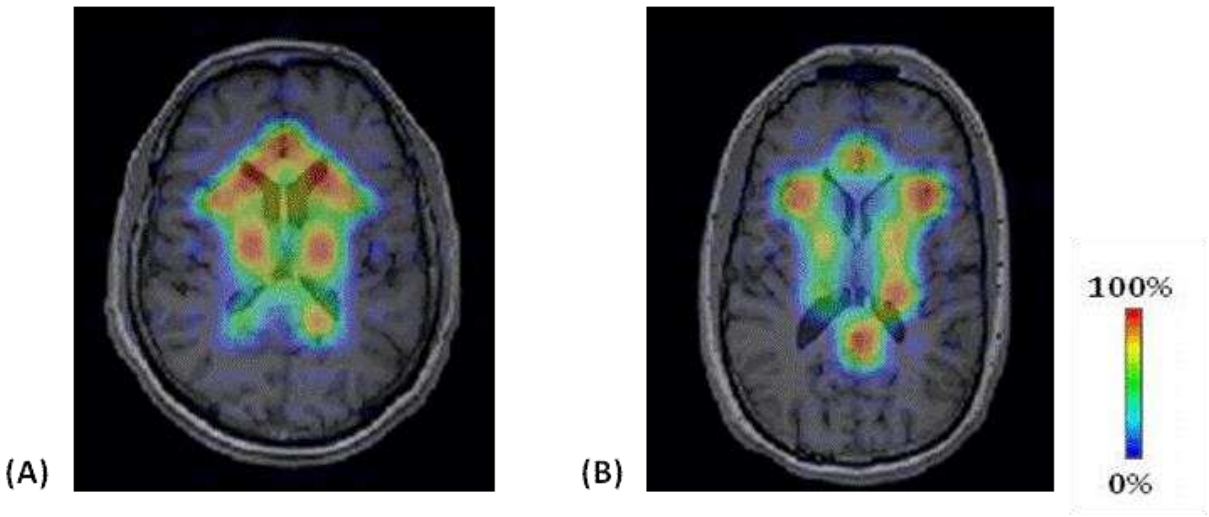


Figure 51 : Cartographie des concentrations de Choline chez un patient (A) et chez un témoin (B) illustrant l'augmentation de la choline dans le striatum et le thalamus chez (A) par rapport à (B).

CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET CONCLUSION

1 Discussion.....115

1.1 SRM Dyn 24..... 115

1.2 TOC et SRM Dyn 24..... 122

1.3 Modélisation Mathématique..... 124

2 Conclusion et Perspectives 127

1 DISCUSSION

1.1 SRM DYN 24

L'objectif de cette étude était d'approfondir les modalités d'utilisation de la SRM afin d'en améliorer les performances, tant sur la routine clinique que la recherche. En effet, comme nous l'avons déjà vu plus haut, cette technique d'IRM est unique par l'accès qu'elle offre au métabolisme du corps humain, notamment cérébral, sans irradiation ou injection de produit. Associée aux autres séquences d'IRM, elle permet d'apporter une connaissance moléculaire et dynamique (si répétée) des zones d'intérêts. Il s'agissait alors d'étudier les variations diurnes des mesures de concentration des métabolites cérébraux (NAA, Cho et Cr) en SRM-^{1}H, chez des sujets sains, au niveau des noyaux gris centraux (NGC) (NC, putamen, thalamus), pCCA, CCP, CI, SB de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux. Des résultats significatifs ont été retrouvés, soutenant notre hypothèse initiale d'un probable impact du rythme circadien sur le métabolisme cérébral.

Nous avons ensuite recherché des associations entre modifications métaboliques et sexe des sujets sains. Enfin, notre dernier objectif secondaire, qui a pu être réalisé compte tenu des résultats statistiques significatifs, était de tenter de modéliser avec les outils mathématiques les variations diurnes de concentration de métabolites cérébraux.

Notre population était constituée de 30 sujets sélectionnés en termes d'âge pour être homogène au niveau de l'évolution cérébrale, en se basant sur les connaissances actuelles de l'évolution du cerveau avec l'âge. En effet, le Pr Sablonniere a bien décrit cela dans son ouvrage avec schématiquement 5 âges cérébraux (90):

- Le premier âge : qui a lieu au cours de la grossesse, in utero. Cet âge est caractérisé par un phénomène expansif intense avec en moyenne 3000 nouveaux neurones crées par seconde qui au cours de la grossesse créent de plus en plus de connexions entre eux.
- Le deuxième âge : débute à la naissance et se déroule jusqu'à l'âge de 12 ans. Cette période est caractérisée par la très grande quantité de nouvelles connexions synaptiques en rapport avec une phase d'apprentissage diverse et intense.

- Le troisième âge : a lieu entre 12 et 25 ans. À l'inverse de l'âge précédent, on observe une diminution synaptique en lien avec une structuration des connexions neuronales, les connexions les plus pertinentes persistant.
- Le quatrième âge : est le plus long et s'étend entre 25 et 65 ans. On observe une stabilisation de l'ensemble de la structure cérébrale en ce qui concerne le nombre de neurones et de connexions (il persiste une certaine plasticité cérébrale, de nouvelles connexions et restructurations sont encore possibles).
- Le cinquième âge : débute en moyenne à 65 ans. C'est à partir de là que l'on observe un déclin progressif des capacités cognitives par une altération des connexions essentiellement.

Notre population de sujets sains appartenait donc à la première moitié du quatrième âge cérébral avec des âges compris entre 25 et 44 ans. Le biais de l'âge était ainsi largement limité. Par ailleurs, notre population était globalement homogène sur le plan du niveau socio-intellectuel avec, pour tous, au minimum un niveau d'étude égal ou supérieur à BAC+3. Enfin, les participants avaient soigneusement été sélectionnés pour avoir un rythme circadien traduit par le rythme veille-sommeil relativement similaire : pas de décalage de phase marqué, pas de très petit ou gros dormeur, pas de plainte d'insomnie, pas de travail posté (récent dans les 2 dernières semaines) qui auraient pu impacter sur le rythme circadien. Cette sélection avait pour objectif d'obtenir la population, a priori, la plus homogène sur le plan chronobiologique, pour avoir le moins de biais si d'éventuelles différences significatives devaient être mises en évidence.

L'étude SRM-Dyn24 a donc apporté des éléments décisifs sur les variations diurnes du métabolisme cérébral. Des différences significatives ont été mises en évidence dans l'ensemble des structures étudiées.

Il est intéressant d'observer que les variations les plus significatives ($p < 0,01$), et en plus grands nombres, ont essentiellement été mises en évidence dans les noyaux gris centraux (NGC) : noyau caudé, putamen et thalamus ; ainsi qu'au niveau cortical : CCP et CI.

Les NGC sont interconnectés et sont le lieu d'un réseau complexe de voies afférentes et efférentes avec de nombreuses projections corticales et sous-corticales (91). Ils ont donc un rôle central et essentiel sur une très grande partie des activités cérébrales (fonctions motrices, processus attentionnels, motivation, mémoire, planification…) avec la capacité de les moduler

et coordonner. Le striatum (noyau caudé et putamen) participe à la programmation des mouvements volontaires (initiation et exécution de séquences comportementales dites routinières ou d'habitude, « sans effort conscient ») (92) et la sélection des informations pertinentes en lien avec l'obtention d'une récompense, pour préparer et initier une réponse comportementale adaptée au contexte (93). L'ensemble étant régulé par le feed-back environnemental permettant au sujet d'évaluer les conséquences de son action et de l'ajuster si nécessaire (94). Concernant le thalamus, peu de travaux précisent finement ses propriétés fonctionnelles. Il semble que les deux noyaux thalamiques, ventral-antérieur et dorso-médian, gèrent deux types de réponses : les unes purement émotionnelles avec leurs corrélats neurovégétatifs, les autres d'expression comportementale marquée par l'émergence de séquences répétitives, complexes et finalisées (91,95). Ces deux noyaux thalamiques sont connus pour entretenir des liens anatomiques privilégiés avec le CCA (96). De plus, le thalamus reçoit des projections de la formation réticulée activatrice et participe ainsi à la transition veille sommeil et lors du sommeil lent, à la déconnexion partielle du cortex et des stimulations sensorielles. (97)

Les NGC sont donc essentiellement sollicités dans les tâches actives ou la préparation de tâches. Ainsi, au repos au cours d'un examen IRM, il peut être surprenant de retrouver des modifications significatives tant au niveau membranaire (Cho) que cellulaire (NAA) et énergétique (Cr). Néanmoins, le thalamus étant impliqué dans les phénomènes circadiens en participant au réseau neurologique veille-sommeil, ces résultats ne sont peut-être pas si surprenants. Il est fort probable que le fonctionnement circadien du corps humain ait une influence sur le fonctionnement de ces centres cérébraux essentiels.

Le CCA et le CCP sont des régions bien connues en recherche neuropsychiatrique, car souvent impliqués dans les phénomènes pathophysiologiques, surtout le CCA. En effet, le CCA est au carrefour du système associatif et du système limbique. Il est donc un centre d'intégration cognitivo-émotionnel. Il se divise en deux régions : dorsale (cognitive) et ventro-rostrale (dimensions émotionnelles et motivationnelles des comportements) (98). Il appartient, notamment, au circuit cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) impliqué notamment dans les TOC (6,99).

Chez le sujet sain, le CCA et le CCP ressortent en IRMf dans le réseau de mode par défaut (MPD). Ce réseau est bien connu aujourd'hui en un modèle uniforme, cohérent et interconnecté. Ainsi, en IRMf, on retrouve donc des modifications de signaux synchrones et dépendantes du taux d'oxygène dans le sang (BOLD) au repos, comprenant chez l'adulte

jeune et sain : le CCA, le CCP, le cortex préfrontal médial et les cortex pariétaux médial, latéral et inférieur (100,101). Ce réseau est généralement désactivé lors d'une stimulation externe (102,103). Même si les fonctions de ce réseau MPD ne sont pas encore toutes clairement identifiées, il semble qu'il joue un rôle dans la gestion des stimuli environnementaux ainsi que dans les processus de médiation tels que la révision des connaissances antérieures ou la préparation d'actions futures. (104) Dans notre étude, il ressort essentiellement des modifications du NAA et de la Cho entre l'IRM1 et l'IRM2 suggérant un état cérébral au repos modifié entre ces horaires. La question qui se pose alors est de savoir si ces modifications métaboliques sont suffisantes pour entraîner des changements significatifs au niveau du BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) et donc des résultats de l'IRMf. Une courte revue de la littérature ne nous a pas permis de retrouver d'étude en IRMf au repos testant la reproductibilité sur une même journée (101,105). Par ailleurs, si le métabolisme de ces régions varie dans la journée, on peut s'interroger sur l'existence d'un horaire préférentiel pour la prise de traitements médicamenteux dans les maladies qui les impliquent, notamment le TOC.

Nos résultats montrent aussi d'importantes variabilités significatives au niveau du cortex insulaire (CI) concernant essentiellement le NAA, la Cho et la Cr, entre les 3 temps de la journée. Cette structure cérébrale reçoit de nombreuses afférences notamment avec les noyaux : ventral médian et ventral postérieur du thalamus, du noyau central de l'amygdale et du cortex somatosensoriel secondaire. Elle présente aussi des efférences intéressantes sur les différents noyaux de l'amygdale et le cortex somato-sentoriel secondaire, formant ainsi une boucle directe avec chaque structure. (106) Le CI appartient au système limbique et, de par ses afférences provenant du thalamus et ses liens avec l'hypothalamus, on peut supposer qu'il participe aux fonctions émotionnelles et/ou homéostatiques : contrôle des fonctions autonomes des systèmes nerveux sympathique et parasympathique (douleur, régulation de la température, niveau d'oxygénation…) (107,108). Il n'est donc pas étonnant de retrouver une variabilité majeure entre les 3 IRM et à tous les niveaux métaboliques en dehors du lactate.

Dans la substance blanche (portions : antérieure/frontale et postérieure/pariétale des radiations du corps calleux), les métabolites qui varient le plus sont le NAA et la Cho, dans une moindre mesure la Cr. Ces résultats sont intéressants, car ils suggèrent une dynamique permanente du tissu glial tant sur le plan de la viabilité cellulaire (NAA) que du métabolisme membranaire (Cho) ou énergétique (Cr). Au niveau membranaire, on peut faire le parallèle avec les études in vitro et chez l'animal qui ont retrouvé une modification de l'expression des aquaporines au

niveau des pieds astrocytaires pendant les phases de sommeil (109–111). En effet, pendant le sommeil, les astrocytes sont responsables du « nettoyage cérébral » via l'activation d'une voie glymphatique reposant essentiellement sur l'aquaporine 4. Les différents états de vigilance semblent modifier les niveaux de transcription dans les astrocytes qui auraient alors la possibilité d'une rétroaction sur les circuits neuronaux (109). Enfin, les dernières hypothèses suggèrent fortement que les astrocytes via la voie glympathique auraient un rôle essentiel dans le développement de maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer, en cas de mutation ou dysfonction. Des mutations de l'aquaporine 4 modifient les capacités de clairance de la protéine β-amyloïde. (111) Ainsi le tissu glial ne serait pas qu'un tissu de soutien inerte, mais un tissu dynamique, lieu de modification membranaire et d'activité cellulaire significative tout au long des 24h d'une journée. La poursuite de ces études fondamentales est primordiale pour approfondir notre connaissance du fonctionnement métabolique cérébral.

Globalement, on observe peu de variations significatives concernant le lactate. Pour rappel, il s'agit d'un métabolite d'échappement du cycle de Krebs formés dans le cytosol à partir du pyruvate lors de la glycolyse anaérobie. Au cours de ces 10 dernières années, plusieurs études ont remis en question l'idée selon laquelle le métabolisme énergétique cérébral était essentiellement basé sur le glucose avec une glycolyse aérobie. Le lactate était donc considéré comme un signe de souffrance cérébrale, par exemple dans le cadre d'accident vasculaire ischémique ou processus tumoraux. Or, les études en TEP et en SRM ont montré qu'il existait une non-adéquation entre la consommation de glucose et l'augmentation locale en oxygène (112,113). Les études in vitro ont, par la suite, suggéré l'existence d'un « astrocyte-neuron lactate shuttle » (53) où le lactate issu des astrocytes serait récupéré par les neurones, y redeviendrait du pyruvate et retournerait dans le cycle énergétique mitochondrial (52,53). Selon les dernières études in vitro et chez l'animal, la concentration cérébrale de lactate est déterminée par la production glycolytique dans les astrocytes et la consommation mitochondriale dans les neurones, ces deux facteurs étant contrôlés par l'activité neuronale (114). Le lactate serait donc un substrat énergétique à part entière au niveau cérébral en dehors de toute pathologie. Cependant, il est intéressant de rappeler que la concentration en lactate dans le cerveau augmente de manière quasi linéaire avec la concentration plasmatique en lactate (115). Lors des études sur le métabolisme du lactate, un contrôle des concentrations plasmatiques par une simple prise de sang concomitante à l'IRM semble donc très intéressant.

Par ailleurs, plusieurs membres de l'équipe DACTIM-MIS ont décrit dans des articles publiés entre 2011 et 2019 (116,117), les méthodes des systèmes lents-rapides (analyse qualitative des points stationnaires, courbe lente, théorème de Tychonov, …) permettant de mieux caractériser ces flux énergétiques dans le cerveau. D'après nos résultats, il semble que ce tampon énergétique soit moins soumis que les autres métabolites aux variations diurnes. Ceci semble cohérent avec un maintien des niveaux de substrats énergétiques cérébraux en état de veille en l'absence de stimulation, pour subvenir aux besoins rapidement.

Des différences significatives hommes/ femmes de métabolisme ont été mises en évidence dans notre population. Les régions impliquées dans notre étude sont le pCCA, le CCP, le NC, le putamen et la SB postérieure/pariétale du corps calleux. Au niveau des noyaux gris centraux, le NAA était significativement augmenté chez les femmes par rapport aux hommes, ce qui pourrait être en rapport avec une activité mitochondriale ou une densité synaptique majorée à ce niveau (47,48,50). En parallèle, les concentrations de Cr et lactate étaient nettement augmentées au niveau de la SB postérieure/pariétale du corps calleux chez les femmes par rapport aux hommes. Au contraire, les niveaux de lactate et de Cho étaient augmentés chez les hommes par rapport aux femmes dans le pCCA et le CCP. Il est important de noter que dans tous les cas, ces différences significatives n'ont pas été mises en évidence sur les 3 temps de la journée. Les différences métaboliques entre hommes et femmes sont donc, probablement, plus subtiles et potentiellement interféré par l'activité cérébrale des sujets, ainsi qu'il a pu être suggéré dans les études comprenant des acquisitions BOLD. Néanmoins, ces résultats peuvent être mis en lien avec les connaissances que nous avons déjà sur l'influence du genre sur la physiologie globale du cerveau pendant le développement et le vieillissement.

Tout d'abord, le travail en IRM fonctionnelle (IRMf) de Tomasi et al. (118) a montré que les femmes avaient une densité en connectivité fonctionnelle supérieure à celle des hommes au niveau du CCA, CCP, cortex pariétal inférieur et cunéus (face interne du lobe occipital).

Par ailleurs, la large métanalyse de Ruigrok et al. a retrouvé des différences significatives sur le volume cérébral global et structurel entre les hommes et les femmes (119). Les hommes auraient un cerveau plus volumineux que celui de femmes de manière globale, mais il existe des différences volumiques au niveau des structures limbiques et du langage : hippocampe, cortex insulaire, amygdale, CCA, notamment. Selon les auteurs, leurs résultats concernant ces

zones anatomiques, qui reviennent souvent dans les troubles neuropsychiatriques, pourraient expliquer la prédominance de certaines pathologies chez un genre plutôt que l'autre.
Enfin, et très récemment, Goyal et al. ont réalisé une étude utilisant la TEP cérébrale chez 205 adultes sains entre 20 et 82 ans (120). Leurs conclusions sont très intéressantes puisqu'ils constatent que tout au long de la vie, le cerveau des femmes a un âge métabolique inférieur à celui des hommes, dans un ordre compris entre 3.8 et 2.4 ans. Il existe par contre une variabilité interindividuelle forte sur les trajectoires de vieillissement du cerveau. Pour notre étude, l'homogénéité en termes de tranche d'âge (quatrième âge du cerveau) a permis de réduire la différence métabolique entre les sujets masculins et féminins.
Dans ce contexte, les études portant sur l'étude du cerveau doivent, à présent, imposer un appariement strict entre patient et sujets sains, concernant l'âge et le sexe pour prévenir tout biais potentiel.

Les limites de cette étude sont à la fois techniques et biologiques. En effet, il est important de rappeler qu'au cours de la journée les fluctuations de température de l'aimant de l'IRM peuvent entraîner des artéfacts liés aux inhomogénéités de champ induites. Afin de pallier cet effet, il a été décidé de réaliser les examens après une période d'inutilisation d'une à plusieurs heures de l'IRM, soit le matin et le midi. Tandis que pour les séquences du dernier créneau horaire, les gradients sont très peu sollicités avec les séquences de spectroscopie. Les préconisations du constructeur entre un examen utilisant des séquences très énergétiques ainsi que la séquence spectroscopie ont été respectées. D'un point de vue biologique, la limite principale de l'étude est l'état de vigilance du sujet dans l'IRM. Comme nous l'avons déjà décrit plus haut, les cellules cérébrales, notamment les astrocytes, sont soumises à des modifications significatives, membranaires et métaboliques, lors des changements d'état de vigilance. Pour réduire au maximum ce biais, le sujet avait pour consigne de ne pas s'endormir pendant l'examen et il était stimulé par un échange oral entre chaque séquence IRM (toutes les 10 min maximum). De plus, lors du recrutement, les sujets ont été sélectionnés pour ne pas avoir de plainte de somnolence, et une somnolence « normale » est un temps d'endormissement en conditions adaptées (allongé, dans le noir) strictement supérieur à 8 minutes (121).

1.2 TOC ET SRM DYN 24

Ce travail est initialement issu de notre réflexion autour de notre étude clinique sur des patients atteints de TOC sévère (4). Ainsi, nous souhaitions pouvoir rediscuter des différences significatives mises en évidence entre les sujets TOC et les sujets sains à la lumière des résultats de notre travail SRM-Dyn24.

Comme indiqué dans le chapitre 2 paragraphe 2.2, nous avons trouvé des résultats significatifs en SRM-^{1}H entre le groupe de patients atteints de TOC sévères et celui des sujets sains. Ces résultats étaient particulièrement intéressants, car ils montraient des anomalies métaboliques centrées sur le circuit Cortico-Striato-Thalamo-Cortical (CSTC) comprenant : CCA, striatum, thalamus, connu pour être impliqué dans la physiopathologie des TOC. Les métabolites concernés étaient, en SRM-^{1}H, la Cho et, dans une moindre mesure, le NAA. L'hypothèse d'un déséquilibre du métabolisme membranaire a donc été évoquée. Cette hypothèse a été soutenue par les résultats de notre étude en SRM-^{31}P (article en cours de publication) qui a retrouvé des modifications significatives métaboliques que l'on a pu mettre en rapport avec un turn-over membranaire augmenté chez les patients atteints de TOC sévères.

Une des limites qui avait été soulevée était l'horaire de passation de l'examen IRM différente pour les patients et les sujets sains. En effet, dans la réalisation de notre étude clinique, nous avions dû séparer les patients des sujets sains en lien avec des contraintes d'accès à l'IRM. Ainsi, les patients avaient tous passé leur IRM le matin entre 08h-12h et les sujets sains en début d'après-midi entre 14h-16h.

Au regard des résultats de l'étude SRM-Dyn24, nous sommes contraints de modérer nos conclusions sur les modifications métaboliques significatives que nous avions mises en évidence entre les patients TOC et les sujets sains. En effet, nous ne pouvons mesurer l'impact potentiel de l'horaire de passation de l'IRM sur nos résultats cliniques. Nous ne pouvons pas non plus affirmer que, sans cette différence horaire, nous n'aurions pas trouvé les mêmes différences significatives.

Cette remise en question vaut pour l'ensemble des autres études utilisant la SRM et qui ne précise pas le protocole horaire des examens IRM au sein des groupes de sujets et entre les groupes de sujets. Cette problématique d'horaire participe probablement à l'hétérogénéité des résultats dans les études qui utilisent la SRM quelle que soit la pathologie sous-jacente et notamment les TOC. Elle constitue donc un frein certain aux avancées scientifiques pour une

meilleure connaissance de la physiopathologie métabolique des troubles psychiatriques (TOC, schizophrénie, trouble bipolaire, …) et neurologiques (notamment les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer). Bien entendu, sur des lésions anatomiques dûment objectivées comme des tumeurs ou des plaques de démyélinisation (dans le cadre de la sclérose en plaques par exemple), on peut supposer que le rythme circadien aurait moins d'impact, mais la prudence devrait rester de mise en toute circonstance pour limiter les biais.

Ainsi, il est nécessaire de définir pour toutes les études à venir des horaires « fixes » pour les patients et les sujets. Les futures études en SRM devront indiquer dans leurs « matériels et méthodes » l'horaire de passation de l'IRM et une précision si cet horaire n'a pas pu être le même pour tous les sujets.

Par ailleurs, nous n'avions pas étudié le lactate lors de l'étude clinique. Or, les résultats du travail en modélisation mathématique statistique sont particulièrement intéressants comme nous allons le voir dans la prochaine partie 1.3.

1.3 MODELISATION MATHEMATIQUE

La modélisation statistique des fluctuations de lactate a mis en évidence des résultats très intéressants. En effet, ce travail mathématique statistique plus poussé a permis de confirmer ce que nous avions conclu après notre première approche statistique concernant la relative stabilité des concentrations de lactate sur la journée (cf chapitre 2 partie 2.1.3). Ainsi, le facteur « Horaires » n'a pas d'impact sur les concentrations de lactate. Comme nous l'avons déjà évoqué, ce résultat est cohérent avec les connaissances que nous avons sur le rôle de tampon énergétique de ce métabolite cérébral. Par contre, il existe une variabilité interindividuelle significative (facteur « Sujets » impactant). Nous n'avons pas regardé si cette variabilité pouvait provenir du sexe du sujet, mais au vu des différences significatives mises en évidence entre sujets masculins et féminins dans l'étude statistique de base (chapitre 3 partie 1.1), il serait pertinent d'approfondir ce point.

Le point le plus intéressant de cette modélisation a été la mise en évidence de deux groupes selon le facteur « Régions » présentant des profils de variations des concentrations de lactate significativement différents. Au sein de chaque groupe, il n'a pas été retrouvé d'effet « Horaires » : confirmant la stabilité des concentrations de lactate sur la journée en situation d'inactivité ; ou « Régions » : mettant en évidence une unité fonctionnelle métabolique sur l'ensemble des régions de chaque groupe. L'un de ces deux groupes, le groupe 1, comprenait les régions droites et gauches du pCCA, noyau caudé, putamen, thalamus. Or, ces régions appartiennent au circuit CSTC impliqué dans la physiopathologie des TOC comme nous l'avons déjà évoqué (5,6). Le lactate est utilisé comme « carburant énergétique » et, de par ses multiples cibles moléculaires, il module de manière globale les fonctions tant au niveau cellulaire qu'organique. Ainsi, on lui attribue un rôle dans la régulation des fonctions cérébrales suivantes : mnésiques (53,122), du rythme circadien (123), de la ventilation (124), de l'osmorégulation (125), du taux de sodium (126) et du taux de glucose (127). Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces potentielles fonctions ne sont pas encore élucidés précisément. Dans ce contexte, une hypothèse pertinente serait de considérer que le lactate, de par leur potentielle implication dans de multiples fonctions cérébrales, jouerait un rôle dans le dysfonctionnement du circuit CSTC et donc dans le développement et/ou la pérennisation de la symptomatologie des TOC. Il semble donc primordial d'étudier plus précisément le lactate au niveau du circuit CSTC lors de futures études en SRM sur les TOC.

De plus, afin d'amener plus de puissance statistique à ces modélisations, il faudrait poursuivre l'acquisition de données sur le lactate sur un plus grand nombre de sujets.

Enfin, l'ultime étape de ce travail a été l'intégration de ces données à des modèles mathématiques appropriés pour permettre une caractérisation complémentaire de ces structures relatives à l'imagerie BOLD, elle aussi fondée sur un processus biologique essentiel : la concentration locale d'oxygène (CMRO2).

Devant la grande dispersion / fluctuation des valeurs de concentrations à la fois (i) pour les différentes déterminations sur une même localisation et (ii) pour un même métabolite sur différentes localisations, il nous a paru pertinent, compte tenu du savoir-faire développé au sein de l'équipe DACTIM-MIS, d'en tenter une modélisation, c'est-à-dire de trouver une loi mathématique susceptible de décrire ces fluctuations. Le but était d'établir un lien avec l'aspect fonctionnel du métabolisme cérébral tel que reflété par les métabolites explorés. Ce travail, réalisé dans la toute dernière partie de notre cheminement (dont il établit une suite logique), a donné lieu à un article en cours de soumission (cf. chapitre Résultats), reproduit ci-après (cf. Annexes).

Deux approches ont été étudiées et détaillées. Il apparait que la modélisation « sinusoïdale », dite modèle 2.2, apparait comme la plus convaincante, car rendant compte, via les simulations numériques permettant de le tester, des variations de concentrations dans des limites compatibles avec la viabilité biologique connue. Cette approche n'est pas celle d'une spéculation intellectuelle gratuite, sans conséquence pratique. Bien au contraire, elle établit une cohérence dans un grand nombre de variables biologiques dont la compréhension nous serait inaccessible sans le recours à de tels outils. Elle ouvre également la voie à un nouveau type d'imagerie, passant notamment de l'exploration statique anatomique à une investigation multiparamétrique dynamique, clé d'une investigation fonctionnelle innocuitaire du cerveau.

Les limites de notre travail de modélisation mathématique résident à la fois dans le nombre de sujets, le nombre d'échantillons sur la journée, et enfin sur la réalité du profil circadien de chaque sujet. Pour les deux premiers points, la solution serait de poursuivre l'étude en recrutant plus de sujets sains et en augmentant le nombre de mesures sur la journée (en ayant l'accord du comité d'éthique bien entendu : avenant CPP accordé juin 2019). Le dernier point

est plus délicat. En effet, même si lors de notre phase de recrutement nous avons essayé d'être les plus rigoureux possible concernant le profil chronobiologique et l'absence de trouble du sommeil, nous ne nous sommes basés que sur l'interrogatoire et certaines échelles (Epworth, Pichot, Horne et Ostberg). Il est possible que la pression de la vie sociale et professionnelle ait masqué les vrais chronotypes des sujets. Ainsi, tous les sujets ne présentent potentiellement pas le même profil chronobiologique et les différences de fluctuations que nous avons mises en évidence ne sont peut-être pas le reflet de profils différents, mais d'une même fluctuation décalée dans le temps. Ainsi l'augmentation du nombre de sujets et de mesures ne suffira pas pour être pertinent. Il sera nécessaire d'ajouter des mesures du rythme veille-sommeil par actimétrie, par exemple, de mettre en place une analyse génétique à la recherche des polymorphismes des gènes horloges correspondant aux différents chronotypes, et d'ajouter des mesures de variables biologiques pertinentes : température, tension artérielle, glycémie, voire TSH, cortisol et mélatonine.

2 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, les résultats de notre étude SRM-Dyn24 montrent l'importance de l'horaire dans l'étude par SRM-^{1}H du métabolisme cérébral, quelle que soit la structure étudiée. La créatine, métabolite énergétique considéré comme stable dans la littérature, s'avère être bien plus variable que le lactate. Ces derniers semblent moins soumis que les autres métabolites aux variations diurnes, ce qui a été confirmé par notre travail de modélisation statistique. Néanmoins, ils sont soumis à une variabilité régionale avec des groupes de régions suivant les mêmes fluctuations, dont le circuit CSTC impliqué dans la physiopathologie des TOC. Enfin, nous apportons des arguments soutenant les travaux de la littérature sur une potentielle différence du métabolisme cérébral entre hommes et femmes.

Ce travail nous amène à considérer de nombreuses perspectives.

Tout d'abord, il remet en question les résultats des études précédentes qui auraient utilisé des horaires différents dans et/ou entre les groupes de sujets étudiés. Il est donc impératif pour les futures études à venir en SRM-^{1}H qu'un protocole horaire rigoureux soit en place et qu'il soit bien spécifié dans les matériels et méthodes de l'étude. Par principe de précaution, nous recommandons l'application de ce protocole horaire aux études SMR utilisant d'autres noyaux comme la SRM-^{31}P ou SRM-^{13}C.
De plus, considérant la probable différence métabolique homme / femme et l'impact de l'âge sur le métabolisme cérébral, il est nécessaire d'avoir un appariement strict en âge et en sexe lors de la conceptualisation des futures études en SRM comparant patients et sujets sains.

Par ailleurs, ce travail apporte de nouveaux arguments sur la place importante du lactate dans le métabolisme cérébral, notamment son rôle potentiel dans la physiopathologie des TOC. En effet, sa variabilité régionale ressortant au niveau du circuit CSTC, de futures études en SRM-^{1}H devront être réalisées pour rechercher des modifications significatives entre patients TOC et sujets sains.

Enfin, pour aller plus loin dans les modélisations mathématiques, une augmentation du nombre de sujets, de mesures dans la journée et de variables (paracliniques et biologiques) est nécessaire. De plus, il serait aussi intéressant d'ajouter un aspect multimodal en termes de neuroimagerie : EEG, IRMf, SRM, DTI. Ces données complémentaires, notamment sur le

BOLD, seraient particulièrement pertinentes pour aider à la modélisation de la fluctuation globale du métabolisme cérébral. Les données EEG au cours de l'IRM, permettraient quant à elle de préciser l'état de vigilance du sujet dans l'IRM. Ce dernier point est d'autant plus important si l'on considère les modifications métaboliques déjà connues au niveau cérébral entre l'état de veille et de sommeil.

L'ensemble de ces axes de réflexion ouvre un champ de perspectives passionnant pour de futures études. En effet, en améliorant notre compréhension du métabolisme cérébral, tant chez le sujet sain que chez le patient atteint d'une pathologie neurologique ou psychiatrique, nous cherchons in fine à améliorer les soins et l'efficacité de la prise en charge médicale : dépistage, suivi, traitements (horaires préférentiels de prise d'un traitement en fonction de sa nature et de son organe cible ?).

BIBLIOGRAPHIE

1. Barrett HH. Fundamentals of the Radon Transform. In: Viergever MA, Todd-Pokropek A, editors. Mathematics and Computer Science in Medical Imaging. Springer Berlin Heidelberg; 1988. p. 105–25. (NATO ASI Series).

2. Bleaney B. Edward Mills Purcell. 30 August 1912 — 7 March 1997. Biogr Mem Fellows R Soc. 1999 Nov 1;45:437–47.

3. Bloch F, Purcell E. The Nobel Prize in Physics 1952 [Internet]. NobelPrize.org. [cited 2019 Sep 23]. Available from: https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1952/speedread/

4. Hatchondo L, Jaafari N, Langbour N, Maillochaud S, Herpe G, Guillevin R, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy suggests neural membrane alteration in specific regions involved in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res Neuroimaging. 2017 Nov 30;269:48–53.

5. Bourne SK, Eckhardt CA, Sheth SA, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. Front Integr Neurosci [Internet]. 2012 Jun 14 [cited 2015 Jun 10];6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375018/

6. Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: Neurobiology, pathophysiology, and treatment. Pharmacol Ther. 2011 Dec;132(3):314–32.

7. Marshall I, Wardlaw J, Cannon J, Slattery J, Sellar RJ. Reproducibility of metabolite peak areas in 1H MRS of brain. Magn Reson Imaging. 1996;14(3):281–92.

8. Maton B, Londono A, Sawrie S, Knowlton R, denHollander J, Kuzniecky R. Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopy imaging measurements of normal human hippocampus at 1.5 T: clinical implications. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. 2001 Apr;11(2):194–201.

9. Geurts JJG, Barkhof F, Castelijns JA, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Pouwels PJW. Quantitative 1H-MRS of healthy human cortex, hippocampus, and thalamus: Metabolite concentrations, quantification precision, and reproducibility. J Magn Reson Imaging. 2004 Sep 1;20(3):366–71.

10. Okada T, Sakamoto S, Nakamoto Y, Kohara N, Senda M. Reproducibility of magnetic resonance spectroscopy in correlation with signal-to-noise ratio. Psychiatry Res Neuroimaging. 2007 Nov 15;156(2):169–74.

11. Wijnen JP, van Asten JJA, Klomp DWJ, Sjobakk TE, Gribbestad IS, Scheenen TWJ, et al. Short echo time 1H MRSI of the human brain at 3T with adiabatic slice-selective refocusing pulses; reproducibility and variance in a dual center setting. J Magn Reson Imaging. 2010 Jan 1;31(1):61–70.

12. Allaïli N, Valabrègue R, Auerbach EJ, Guillemot V, Yahia-Cherif L, Bardinet E, et al. Single-voxel 1H spectroscopy in the human hippocampus at 3 T using the LASER sequence: characterization of neurochemical profile and reproducibility. NMR Biomed. 2015 Oct;28(10):1209–17.

13. Bednařík P, Moheet A, Deelchand DK, Emir UE, Eberly LE, Bareš M, et al. Feasibility and reproducibility of neurochemical profile quantification in the human hippocampus at 3 T. NMR Biomed. 2015 Jun 1;28(6):685–93.

14. Goel N, Basner M, Rao H, Dinges DF. Circadian Rhythms, Sleep Deprivation, and Human Performance. Prog Mol Biol Transl Sci. 2013;119:155–90.

15. Selfridge JM, Moyer K, Capelluto DGS, Finkielstein CV. Opening the Debate: How to Fulfill the Need for Physicians' Training in Circadian-Related Topics in a Full Medical School Curriculum. J Circadian Rhythms [Internet]. [cited 2019 Aug 7];13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835682/

16. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, et al. Modified-Release Hydrocortisone to Provide Circadian Cortisol Profiles. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May 1;94(5):1548–54.

17. Louiset Estelle. Perturbation du rythme circadien du cortisol. 2009 [cited 2016 Dec 5];XIII(3). Available from: http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15325.pdf

18. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. The Lancet. 1999 Oct 23;354(9188):1435–9.

19. Wilkinson M, Imran SA. Hypothalamic Regulation of Thyroid Function [Internet]. Clinical Neuroendocrinology: An Introduction. 2019 [cited 2019 Aug 7]. Available from: /core/books/clinical-neuroendocrinology/hypothalamic-regulation-of-thyroid-function/1A40C4659635DB1074235A5CD7B6727A

20. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Scherberg N, Van Cauter E. Twenty-Four-Hour Profiles of Acylated and Total Ghrelin: Relationship with Glucose Levels and Impact of Time of Day and Sleep. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb 1;96(2):486–93.

21. Bourdon L, Buguet A. Bases de la chronobiologie : les rythmes nycthéméraux. /data/revues/01815512/00270HS2/5/ [Internet]. 2008 Mar 8 [cited 2019 Aug 7]; Available from: https://www.em-consulte.com/en/article/112914

22. Gronfier C. Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. Médecine Sommeil. 2009 Jan 1;6(1):3–11.

23. Ansel-Bollepalli L. Un Kiss pour la régulation temporelle du pic pré-ovulatoire de LH. 2015 Oct.

24. Leger D, Metlaine A, Gronfier C. Physiologie de l'horloge biologique [Internet]. Elsevier Connect. 2019 [cited 2019 Aug 9]. Available from: https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/physiologie-de-lhorloge-biologique

25. Paul KN, Saafir TB, Tosini G. The role of retinal photoreceptors in the regulation of circadian rhythms. Rev Endocr Metab Disord. 2009 Dec;10(4):271–8.

26. Dallmann R, Brown SA, Gachon F. Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol [Internet]. 2014 Jan 6 [cited 2019 Aug 9];54. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885389/

27. Louis J. [Sleep maturation in the first two years of life: quantitative aspects, structural and circadian]. Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol. 1998 Dec;28(6):477–91.

28. Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: A systematic review of observational studies. Sleep Med Rev. 2012 Jun 1;16(3):213–22.

29. Carskadon MA, Acebo C, Richardson GS, Tate BA, Seifer R. An Approach to Studying Circadian Rhythms of Adolescent Humans. J Biol Rhythms. 1997 Jun 1;12(3):278–89.

30. Carskadon MA. Patterns of sleep and sleepiness in adolescents. Pediatrician. 1990;17(1):5–12.

31. Carskadon MA, Acebo C, Jenni OG. Regulation of Adolescent Sleep: Implications for Behavior. Ann N Y Acad Sci. 2004;1021(1):276–91.

32. Paquereau J, Beaudet T. Sommeil quand il prend de l'âge. 2009;16.

33. Stenuit P, Kerkhofs M. Age Modulates the Effects of Sleep Restriction in Women. Sleep. 2005 Oct 1;28(10):1283–8.

34. Campbell IG, Feinberg I. Homeostatic sleep response to naps is similar in normal elderly and young adults. Neurobiol Aging. 2005 Jan 1;26(1):135–44.

35. Gulia KK, Kumar VM. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. Psychogeriatrics. 2018;18(3):155–65.

36. Campbell SS, Kripke DF, Gillin JC, Hrubovcak JC. Exposure to light in healthy elderly subjects and alzheimer's patients. Physiol Behav. 1988 Jan 1;42(2):141–4.

37. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. Acta Psychiatr Scand. 1994;89(1):1–7.

38. Einstein A, Ehrenfest P. Quantentheoretische Bemerkungen zum Experiment von Stern und Gerlach. Z Für Phys. 1922 Dec 1;11(1):31–4.

39. Rabi II. Space Quantization in a Gyrating Magnetic Field. Phys Rev. 1937 Apr 15;51(8):652–4.

40. Rabi II, Millman S, Kusch P, Zacharias JR. The Magnetic Moments of $_{3}\mathrm{Li}^{6}$, $_{3}\mathrm{Li}^{7}$ and $_{9}\mathrm{F}^{19}$. Phys Rev. 1938 Mar 15;53(6):495–495.

41. Bloch F. Nuclear Induction. Phys Rev. 1946 Oct 1;70(7–8):460–74.

42. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. Phys Rev. 1946 Jan 1;69(1–2):37–8.

43. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science. 1971 Mar 19;171(3976):1151–3.

44. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. Clin Orthop. 1973;(244):3–6.

45. Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. Br J Radiol. 1977 Mar;50(591):188–94.

46. Didelot J-M, Siwiec L. Etat de l'art de la spectrométrie in vivo du proton par RMN [Internet]. 2001. Available from: http://www.utc.fr/~farges/dess_tbh/00-01/Projets/spectro/srm.htm

47. Jenkins BG, Klivenyi P, Kustermann E, Andreassen OA, Ferrante RJ, Rosen BR, et al. Nonlinear decrease over time in N-acetyl aspartate levels in the absence of neuronal loss and increases in glutamine and glucose in transgenic Huntington's disease mice. J Neurochem. 2000 May;74(5):2108–19.

48. Maier M, Ron MA, Barker GJ, Tofts PS. Proton magnetic resonance spectroscopy: an in vivo method of estimating hippocampal neuronal depletion in schizophrenia. Psychol Med. 1995 Nov;25(6):1201–9.

49. Nordengen K, Heuser C, Rinholm JE, Matalon R, Gundersen V. Localisation of N-acetylaspartate in oligodendrocytes/myelin. Brain Struct Funct. 2015 Mar 1;220(2):899–917.

50. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AMA. N-Acetylaspartate in the CNS: From neurodiagnostics to neurobiology. Prog Neurobiol. 2007 Feb;81(2):89–131.

51. Wood ET, Ercan E, Sati P, Cortese ICM, Ronen I, Reich DS. Longitudinal MR spectroscopy of neurodegeneration in multiple sclerosis with diffusion of the intra-axonal constituent N-acetylaspartate. NeuroImage Clin. 2017 Jan 1;15:780–8.

52. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Oct 25;91(22):10625–9.

53. Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, Huntley GW, Walker RH, Magistretti PJ, et al. Astrocyte-Neuron Lactate Transport Is Required for Long-Term Memory Formation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):810–23.

54. Wyss MT, Jolivet R, Buck A, Magistretti PJ, Weber B. In Vivo Evidence for Lactate as a Neuronal Energy Source. J Neurosci. 2011 May 18;31(20):7477–85.

55. Mason S. Lactate Shuttles in Neuroenergetics—Homeostasis, Allostasis and Beyond. Front Neurosci [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2019 Oct 20];11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5288365/

56. Li Y, Osorio JA, Ozturk-Isik E, Chen AP, Xu D, Crane JC, et al. Considerations in applying 3D PRESS H-1 brain MRSI with an eight-channel phased-array coil at 3 T. Magn Reson Imaging. 2006 Dec 1;24(10):1295–302.

57. Tran TK, Vigneron DB, Sailasuta N, Tropp J, Le Roux P, Kurhanewicz J, et al. Very selective suppression pulses for clinical MRSI studies of brain and prostate cancer. Magn Reson Med. 2000 Jan;43(1):23–33.

58. Garwood M, DelaBarre L. The return of the frequency sweep: designing adiabatic pulses for contemporary NMR. J Magn Reson San Diego Calif 1997. 2001 Dec;153(2):155–77.

59. Scheenen TWJ, Klomp DWJ, Wijnen JP, Heerschap A. Short echo time 1H-MRSI of the human brain at 3T with minimal chemical shift displacement errors using adiabatic refocusing pulses. Magn Reson Med. 2008 Jan;59(1):1–6.

60. Slotboom J, Mehlkopf AF, Bovée WMMJ. A single-shot localization pulse sequence suited for coils with inhomogeneous RF fields using adiabatic slice-selective RF pulses. J Magn Reson 1969. 1991 Nov 1;95(2):396–404.

61. Slotboom J, Bovée WMMJ. Adiabatic slice-selective rf pulses and a single-shot adiabatic localization pulse sequence. Concepts Magn Reson. 1995;7(3):193–217.

62. Graaf R, Nicolay K. Adiabatic RF pulses: Applications to in vivo NMR. Concepts Magn Reson. 1997 Jan 1;9.

63. Norris DG. Adiabatic radiofrequency pulse forms in biomedical nuclear magnetic resonance. Concepts Magn Reson. 2002 Jan 1;14(2):89–101.

64. Stefan D, Cesare FD, Andrasescu A, Popa E, Lazariev A, Vescovo E, et al. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. Meas Sci Technol. 2009 Oct 1;20(10):104035.

65. Guillevin R, Menuel C, Sanson M, Hoang-Xuan K, Chiras J. Intérêt de la spectroscopie par résonance magnétique du proton en pathologie tumorale cérébrale. Rev Neurol (Paris). 2008 Sep;164, Supplement 4:F191–201.

66. Terpstra M, Cheong I, Lyu T, Deelchand DK, Emir UE, Bednařík P, et al. Test-retest reproducibility of neurochemical profiles with short-echo, single-voxel MR spectroscopy at 3T and 7T. Magn Reson Med. 2016 Oct;76(4):1083–91.

67. Jensen JE, Auerbach RP, Pisoni A, Pizzagalli DA. Localized MRS reliability of in vivo glutamate at 3 T in shortened scan times: a feasibility study. NMR Biomed. 2017 Nov;30(11).

68. Al-Iedani O, Arm J, Ribbons K, Lea R, Lechner-Scott J, Ramadan S. Diurnal stability and long-term repeatability of neurometabolites using single voxel 1H magnetic resonance spectroscopy. Eur J Radiol. 2018 Nov;108:107–13.

69. Zhang Y, Taub E, Salibi N, Uswatte G, Maudsley AA, Sheriff S, et al. Comparison of reproducibility of Single Voxel Spectroscopy and Whole Brain Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging at 3T. NMR Biomed. 2018 Apr;31(4):e3898.

70. Graf C, MacMillan EL, Fu E, Harris T, Traboulsee A, Vavasour IM, et al. Intra- and inter-site reproducibility of human brain single-voxel proton MRS at 3 T. NMR Biomed. 2019;32(6):e4083.

71. Arm J, Al-iedani O, Lea R, Lechner-Scott J, Ramadan S. Diurnal variability of cerebral metabolites in healthy human brain with 2D localized correlation spectroscopy (2D L-COSY) [Internet]. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2019 [cited 2019 Jul 16]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmri.26642

72. Yücel M, Wood SJ, Wellard RM, Harrison BJ, Fornito A, Pujol J, et al. Anterior cingulate glutamate–glutamine levels predict symptom severity in women with obsessive–compulsive disorder. Aust N Z J Psychiatry. 2008 Jan 1;42(6):467–77.

73. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Koc M, Ozler S, Tezcan E. Neurochemistry of the hippocampus in patients with obsessive–compulsive disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Aug 1;63(4):486–90.

74. Bédard M-J, Chantal S. Brain magnetic resonance spectroscopy in obsessive–compulsive disorder: The importance of considering subclinical symptoms of anxiety and depression. Psychiatry Res Neuroimaging. 2011 Apr;192(1):45–54.

75. O'Neill J, Gorbis E, Feusner JD, Yip JC, Chang S, Maidment KM, et al. Effects of intensive cognitive-behavioral therapy on cingulate neurochemistry in obsessive–compulsive disorder. J Psychiatr Res. 2013 Apr;47(4):494–504.

76. Weber AM, Soreni N, Stanley JA, Greco A, Mendlowitz S, Szatmari P, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of prefrontal white matter in psychotropic naïve children and adolescents with obsessive–compulsive disorder. Psychiatry Res Neuroimaging. 2014 Apr 30;222(1–2):67–74.

77. Whiteside SPH, Abramowitz JS, Port JD. Decreased caudate N-acetyl-l-aspartic acid in pediatric obsessive-compulsive disorder and the effects of behavior therapy. Psychiatry Res Neuroimaging. 2012 Apr 30;202(1):53–9.

78. Sumitani S, Harada M, Kubo H, Ohmori T. Proton magnetic resonance spectroscopy reveals an abnormality in the anterior cingulate of a subgroup of obsessive–compulsive disorder patients. Psychiatry Res Neuroimaging. 2007 Jan 15;154(1):85–92.

79. Ohara K, Isoda H, Suzuki Y, Takehara Y, Ochiai M, Takeda H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of lenticular nuclei in obsessive–compulsive disorder. Psychiatry Res Neuroimaging. 1999;92(2):83–91.

80. Tükel R, Aydın K, Ertekin E, Özyıldırım SŞ, Taravari V. Proton magnetic resonance spectroscopy in obsessive–compulsive disorder: Evidence for reduced neuronal integrity in the anterior cingulate. Psychiatry Res Neuroimaging [Internet]. [cited 2014 Sep 26]; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492714002121

81. Ebert D, Speck O, König A, Berger M, Hennig J, Hohagen F. 1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. Psychiatry Res Neuroimaging. 1997 Jul 4;74(3):173–6.

82. Brennan BP, Rauch SL, Jensen JE, Pope Jr. HG. A Critical Review of Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Obsessive-Compulsive Disorder. Biol Psychiatry. 2013 Jan 1;73(1):24–31.

83. Aoki Y, Aoki A, Suwa H. Reduction of N-acetylaspartate in the medial prefrontal cortex correlated with symptom severity in obsessive-compulsive disorder: meta-analyses of 1H-MRS studies. Transl Psychiatry. 2012 Aug;2(8):e153.

84. Vanhamme null, van den Boogaart A null, Van Huffel S null. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. J Magn Reson San Diego Calif 1997. 1997 Nov;129(1):35–43.

85. Aboul-Enein F, Krššák M, Höftberger R, Prayer D, Kristoferitsch W. Reduced NAA-Levels in the NAWM of Patients with MS Is a Feature of Progression. A Study with Quantitative Magnetic Resonance Spectroscopy at 3 Tesla. PLOS ONE. 2010 Jul 20;5(7):e11625.

86. R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. In: R Foundation for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2005. Available from: http://www.R-project.org

87. Keener J, Sneyd J. Mathematical Physiology [Internet]. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2009 [cited 2019 Nov 2]. (Interdisciplinary Applied Mathematics). Available from: https://www.springer.com/gp/book/9780387094199

88. Guillevin R, Menuel C, Abud L, Costalat R, Capelle L, Hoang-Xuan K, et al. Proton MR spectroscopy in predicting the increase of perfusion MR imaging for WHO grade II gliomas. J Magn Reson Imaging JMRI. 2012 Mar;35(3):543–50.

89. Law M, Yang S, Wang H, Babb J, Johnson G, Cha S, et al. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Nov 1;24:1989–98.

90. SABLONNIERE B. Cerveau - Les clés de son développement et de sa longévité [Internet]. www.odilejacob.fr. 2013 [cited 2019 Sep 1]. Available from: https://www.odilejacob.fr/catalogue/sciences/neurosciences/cerveau_9782738132895.php

91. Aouizerate B, Rotgé JY, Bioulac B, Tignol J. Apport actuel des neurosciences à travers une nouvelle lecture clinique du trouble obsessionnel compulsif. L'Encéphale. 2007 Apr;33(2):203–10.

92. Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM. Building neural representations of habits. Science. 1999 Nov 26;286(5445):1745–9.

93. Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Yeung N, Nystrom L, Mars RB, Coles MGH, et al. Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. Nat Neurosci. 2004 May;7(5):497–8.

94. Sutton RS, Barto AG. Reinforcement Learning – An Introduction. Cambridge, Massachusetts : MIT Press. 1998;

95. Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Féger J, François C, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. Brain J Neurol. 2004 Sep;127(Pt 9):2039–54.

96. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive–compulsive disorder: A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. Prog Neurobiol. 2004 Feb;72(3):195–221.

97. Sherman SM. Thalamus. Scholarpedia. 2006 Sep 22;1(9):1583.

98. Bush null, Luu null, Posner null. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn Sci. 2000 Jun;4(6):215–22.

99. Bourne SK, Eckhardt CA, Sheth SA, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. Front Integr Neurosci [Internet]. 2012 Jun 14 [cited 2015 Jun 10];6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375018/

100. Mak LE, Minuzzi L, MacQueen G, Hall G, Kennedy SH, Milev R. The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. Brain Connect. 2016 Dec 4;7(1):25–33.

101. Meindl T, Teipel S, Elmouden R, Mueller S, Koch W, Dietrich O, et al. Test–retest reproducibility of the default-mode network in healthy individuals. Hum Brain Mapp. 2010;31(2):237–46.

102. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PSF, Rao SM, Cox RW. Conceptual Processing during the Conscious Resting State: A Functional MRI Study. J Cogn Neurosci. 1999 Jan 1;11(1):80–93.

103. Shulman GL, Corbetta M, Buckner RL, Raichle ME, Fiez JA, Miezin FM, et al. Top-down modulation of early sensory cortex. Cereb Cortex. 1997 Apr 1;7(3):193–206.

104. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. Proc Natl Acad Sci. 2003 Jan 7;100(1):253–8.

105. Jovicich J, Minati L, Marizzoni M, Marchitelli R, Sala-Llonch R, Bartrés-Faz D, et al. Longitudinal reproducibility of default-mode network connectivity in healthy elderly participants: A multicentric resting-state fMRI study. NeuroImage. 2016 Jan 1;124:442–54.

106. Mufson EJ, Mesulam M-M, Pandya DN. Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey. Neuroscience. 1981 Jul 1;6(7):1231–48.

107. Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. J Comp Neurol. 2005;493(1):154–66.

108. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology. 1992 Sep;42(9):1727–32.

109. Haydon PG. Astrocytes and the modulation of sleep. Curr Opin Neurobiol. 2017 Jun 1;44:28–33.

110. Baronio D, Martinez D, Fiori CZ, Bambini-Junior V, Forgiarini LF, Pase da Rosa D, et al. Altered aquaporins in the brains of mice submitted to intermittent hypoxia model of sleep apnea. Respir Physiol Neurobiol. 2013 Jan 15;185(2):217–21.

111. Rainey-Smith SR, Mazzucchelli GN, Villemagne VL, Brown BM, Porter T, Weinborn M, et al. Genetic variation in Aquaporin-4 moderates the relationship between sleep and brain Aβ-amyloid burden. Transl Psychiatry. 2018 Feb 26;8(1):1–11.

112. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986 Feb;83(4):1140–4.

113. Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M, et al. Lactate rise detected by 1H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 Jul 1;88(13):5829–31.

114. Barros LF. Metabolic signaling by lactate in the brain. Trends Neurosci. 2013 Jul;36(7):396–404.

115. Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, Mason GF, Behar KL, Shulman GI, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2010 Oct 20;30(42):13983–91.

116. Lahutte-Auboin M, Guillevin R, Françoise J-P, Vallée J-N, Costalat R. On a Minimal Model for Hemodynamics and Metabolism of Lactate: Application to Low Grade Glioma and Therapeutic Strategies. Acta Biotheor. 2013 Mar 1;61(1):79–89.

117. Guillevin C, Guillevin R, Miranville A, Perrillat-Mercerot A. Analysis of a mathematical model for brain lactate kinetics. Math Biosci Eng MBE. 2018 01;15(5):1225–42.

118. Tomasi D, Volkow ND. Gender Differences in Brain Functional Connectivity Density. Hum Brain Mapp. 2012 Apr;33(4):849–60.

119. Ruigrok ANV, Salimi-Khorshidi G, Lai M-C, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Feb 1;39:34–50.

120. Goyal MS, Blazey TM, Su Y, Couture LE, Durbin TJ, Bateman RJ, et al. Persistent metabolic youth in the aging female brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Feb 19;116(8):3251–5.

121. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep. 2005 Jan;28(1):113–21.

122. Newman LA, Korol DL, Gold PE. Lactate Produced by Glycogenolysis in Astrocytes Regulates Memory Processing. PLOS ONE. 2011 Dec 13;6(12):e28427.

123. Wang TA, Yu YV, Govindaiah G, Ye X, Artinian L, Coleman TP, et al. Circadian Rhythm of Redox State Regulates Excitability in Suprachiasmatic Nucleus Neurons. Science. 2012 Aug 17;337(6096):839–42.

124. Erlichman JS, Hewitt A, Damon TL, Hart M, Kurascz J, Li A, et al. Inhibition of Monocarboxylate Transporter 2 in the Retrotrapezoid Nucleus in Rats: A Test of the Astrocyte–Neuron Lactate-Shuttle Hypothesis. J Neurosci. 2008 May 7;28(19):4888–96.

125. Ohbuchi T, Sato K, Suzuki H, Okada Y, Dayanithi G, Murphy D, et al. Acid-sensing ion channels in rat hypothalamic vasopressin neurons of the supraoptic nucleus. J Physiol. 2010;588(12):2147–62.

126. Shimizu H, Watanabe E, Hiyama TY, Nagakura A, Fujikawa A, Okado H, et al. Glial Nax Channels Control Lactate Signaling to Neurons for Brain [Na+] Sensing. Neuron. 2007 Apr 5;54(1):59–72.

127. Song Z, Routh VH. Differential Effects of Glucose and Lactate on Glucosensing Neurons in the Ventromedial Hypothalamic Nucleus. Diabetes. 2005 Jan 1;54(1):15–22.

ANNEXES

Annexe 1.....**139**

Annexe 2.....**145**

1.1 ANNEXE 1

Psychiatry Research: Neuroimaging 269 (2017) 48–53

Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research: Neuroimaging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychresns

^{1}H magnetic resonance spectroscopy suggests neural membrane alteration in specific regions involved in obsessive-compulsive disorder

Laura Hatchondo[a,c,d,*,1], Nematollah Jaafari[c], Nicolas Langbour[c], Sylvie Maillochaud[c], Guillaume Herpe[a,b,d], Rémy Guillevin[a,b,d], Carole Guillevin[a,b,d]

[a] University Hospital of Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France
[b] Department of Medical Imaging – University Hospital of Poitiers, France
[c] Clinical Research Unit of Psychiatry – Henri Laborit Hospital, Poitiers, France
[d] DACTIM-MIS team LMA/ CNRS 7348, Poitiers University, France

1. Introduction

Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is the fourth most common psychiatric disorder, after phobias, addiction to alcohol and drugs, and depressive disorders, with prevalence between 1.2% to 2.4% (Karno et al., 1988; Robins et al., 1985; Ruscio et al., 2010). Recommended first-line treatment is based on cognitive behavioural therapy (CBT) combined with antidepressant treatments (primarily Serotonin Reuptake Inhibitors SRI antidepressants). However, 40–60% of OCD patients exhibit drug resistance, leaving them with a major handicap in everyday life (Jaafari et al., 2011). It is therefore essential to better understand the anatomical substrates and neurophysiopathologic mechanisms of OCD. Based on phenomenology and neuropsychology results, structural and functional neuroimaging studies have shown the involvement of the Cortico-StriatoThalamo-Cortical (CSTC) network in OCD including: the frontal cortex with the orbitofrontal cortex (OFC), the anterior cingulate cortex (ACC) and the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), and basal ganglia (striatum and thalamus) (Aouizerate et al., 2004; Menzies et al., 2008; Nakao et al., 2014; Pauls et al., 2014).

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a non-invasive technique that can assess biochemical alterations in the brain in vivo (Keshavan et al., 2000; Stanley, 2002). A dramatic increase of metabolic knowledge in psychiatric disorders has led to focus on the potential ability of spectroscopy to provide "in vivo" insights on this topic. In a specific way, proton (^{1}H) MRS can detect several metabolites implicated in neuronal viability and glial functions. First, N-acetylaspartate (NAA), which is a quantitative marker of neuronal suffering; then creatine (Cr), a marker of cellular energy metabolism; myo-ionositol (mI), a marker for glial density; the glutamatergic complex (Glx) divided into glutamate (excitation neurotransmitter), glutamine (derived from glutamate), and gamma-amino butyric acid (GABA) (inhibitory neurotransmitter); and finally, choline (Cho), a marker of membrane metabolism. Increased choline levels have been associated with either increased synthesis or degradation of the metabolism of cell membrane in Alzheimer and multiple sclerosis (McClure et al., 1994; Tartaglia et al., 2002).

Considering CSTC network dysfunction, several studies using ^{1}H-MRS have found changes in neural metabolite concentrations among OCD patients in this area. The main results showed increased concentrations of N-Acetylaspartate (NAA) in frontal white matter (FWM) (Weber et al., 2014) and decreased NAA concentrations in ACC (Jang et al., 2006; O'Neill et al., 2013; Tükel et al., n.d.; Yücel et al., 2007), striatum (Bartha et al., 1998; Ebert et al., 1997), thalamus (Fitzgerald et al., 2000; Rosenberg et al., 2001) and hippocampus (Atmaca et al., 2009) in OCD patients. However, one study has found lower concentrations of NAA in the FWM along with increased rates in the ACC before treatment. Moreover, it is important to note that two MRS-^{1}H studies after treatment (SSRI or CBT) have shown normalization of NAA concentrations in the prefrontal cortex, FWM, ACC and caudate nucleus (Jang et al., 2006; Whiteside et al., 2012). These metabolite changes could therefore reflect not a definitive neuronal loss but rather a potentially reversible alteration. Therefore, decreased NAA in the CSTC circuit could indicate suffering involving neural structures. However, few studies have yielded significant results concerning Cho. Three of them found an increase of this metabolite in the FWM and the thalamus (Aoki et al., 2012; Fan et al., 2017; Mirza et al., 2006). Glutamate complex (Glx) variations in the caudate nucleus have been observed after treatment (SSRIs or CBT) (Bolton et al., 2001; Moore et al., 1998; O'Neill et al., 2013; Rosenberg et al., 2000; Whiteside et al., 2012). More recently, Park and al. found lower glutamine/glutamate concentration in OCD patients compared to healthy controls (Park et al., 2017).

The results of those numerous previous studies remain inconsistent (Aoki et al., 2012; Brennan et al., 2013; O'Neill et al., 2016).

* Corresponding author at: University Hospital of Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France.
E-mail addresses: laura.htch@gmail.com (L. Hatchondo), nemat.jaafari@ch-poitiers.fr (N. Jaafari), nicolas.langbour@ch-poitiers.fr (N. Langbour), sylvie.maillochaud@ch-poitiers.fr (S. Maillochaud), guillaume.herpe@chu-poitiers.fr (G. Herpe), remy.guillevin@chu-poitiers.fr (R. Guillevin), carole.guillevin@chu-poitiers.fr (C. Guillevin).
[1] Present address: Department of Neurophysiology, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.08.010
Received 3 April 2017; Received in revised form 24 August 2017; Accepted 25 August 2017
Available online 14 September 2017
0925-4927/ © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Methodological issues may need to be considered in view of improving data acquisition and post processing. First, magnetic field strength plays an important role in the quality of MRS data, as the spatial resolution of MR spectra and the signal-to-noise ratio of the metabolites increase linearly with magnetic field strength. Second, as relaxation times (both T1 and T2) and magnetic susceptibility are highly sensitive to the calibration of experimental parameters, it is important to apply a robust protocol and to perform the totality of a study on a high field magnet (≥ 3 T). This is a major issue with regard to MRSI. All of these considerations should be taken into account to allow experimental time to be minimized, a crucial factor in clinical settings. Third, the choice of post-processing, leading to accurate quantification of the data, is of equally paramount importance.

Considering these methodological aspects, the aim of our study was to compare brain changes for NAA, Cr and Cho and their ratios in three regions of interest (ROI) of the CSTC: perigenual ACC (pACC), striatum and thalamus, between severe OCD patients and healthy control subjects, while applying a technically improved protocol using 3 T ^{1}H-MRS. Due to methodological and clinical constraints, we did not study glutamate or GABA concentrations. A spectral editing sequence is mandatory for optimal quantification of glutamate and GABA but it is time-consuming.

2. Materials and methods

2.1. Design

This is a prospective, descriptive, transversal, comparative and single-center study.

2.2. Subjects

The recruitment of patients and healthy controls was conducted in our clinical research unit. All of them were 18–65 years old and had given their written informed consent after having received written and oral information on the proposed procedure.

Patients and healthy controls had to be beneficiaries of French health benefits in accordance with French law on biomedical research. Inclusion criteria were as follows: severe OCD evolving for at least 2 years and diagnosed according to DSM-IV criteria (Association, 1994) (total Y-BOCS > 20), treatment resistance, only selective serotonin reuptake inhibitors SSRI and benzodiazepines as treatment, no severe or average current depressive episode (MADRS < 20), no suicide risk. Subjects were not included in the study if: women without effective contraception, enforced hospitalization, majors in guardianship, abnormal brain MRI or contraindication to MRI, emergency situation, neurological or other axis I psychiatric disorders, recent history of kidney, pulmonary, cardiac or metabolic disease.

The study was approved by the local ethics committee of Henri Laborit Hospital and performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (1964).

2.3. Clinical assessment

Diagnosis of OCD was made during the initial interview by trained psychiatrists using DSM-IV criteria (Association, 1994), the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989a; Goodman et al., 1989b) and the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979). Healthy controls were confirmed with a complete medical examination and the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) during the initial interview (Sheehan et al., 1998).

2.4. MRI and MRS sessions

During the initial interview, all subjects were informed of the MRI procedures through a PowerPoint presentation detailing: the MRI machine, positioning in the device, the various drawbacks (noise, examination duration, containment) and proposed solutions, and finally, conduct of the examination. They were allowed to ask questions on the procedures, and thereby enhance their understanding and tolerance of the MRI.

All patients and healthy controls underwent a brain ^{1}H-MRI examination according to the same protocol using a whole-body system Siemens, Verio 3 T (Siemens, Erlangen, Germany) with 32-channel phased-array head coil. The MR imaging protocol was the following: coronal T2-weighted turbo imaging (TR/TE = 7160/119 ms), axial T2-weighted FLAIR (TR/TE/TI = 8500/103/2438), axial T2*-weighted imaging (TR/TE = 400/10 ms), axial 3D T1-weighted MPR volume (TR/TE = 1700/2.83 ms) and a ^{1}H-MRSI.

Using a magnetic field strength of 3 T can increase spatial resolution and accuracy of detection of different metabolites in MRSI. Acknowledging and tackling Chemical Shift Displacement Error (CSDE) is important to acquire useful spectra throughout the selected volume.

To limit CSDE as much as possible, we carried out a semi-LASER sequence to explore most of the regions of interest in the CSTC (Scheenen et al., 2008). The locations of the VOIs used for MRS were determined from 3D MPR T1-weighted images on the three orientation planes, in view of reducing intravoxel dephasing by excluding the brain regions affected by susceptibility artefacts from the adjacent ethmoid sinuses and orbits (Fig. 1). Six different locations of voxels were selected inside the VOI, right and left: pACC, striatum and thalamus as seen in Fig. 2.

MRS acquisition parameters were the following: outer volume saturation (OVS) dimension 240 mm R/L, 240 mm A/P, VOI dimension 90 mm R/L, 120 mm A/P, 20 mm S/I with the size of each voxel 4.5 ml (15*15*20 mm^{3}), TR, 1700 ms; TE, 135 ms; number of acquisitions, 2; spectral width, 1200 Hz; number of points, 1024. The excited volume was deliberately chosen to be about 20% larger than the VOI (5), and signals from outside the VOI were suppressed with outer volume saturation pulses, e.g., very selective suppression pulses with large bandwidths.

Short and long TE MRS methods have pros and cons in in vivo metabolite quantification. Measurements with long TE, under a fairly long TR, may permit acquisition of the full metabolite signal and would be preferable to ensure accurate quantification of the metabolites considered in this study.

2.5. Data processing

MRS raw data were transferred to an off-line workstation and analyzed with JMRUI (Stefan et al., 2009) postprocessing software using AMARES algorithm (Vanhamme et al., 1997). In this interactive quantitation method, the line-widths and concentrations are part of a non-linear model and are optimized by fitting the in vivo signal with a combination of metabolite signals by non-linear least square techniques. The absolute concentration of metabolites from signal intensity as derived by jMRUI can be fitted to a simplified equation as published (Aboul-Enein et al., 2010). The concentration of the water of white matter is considered equal to 35.88 mmol/l (Aboul-Enein et al., 2010). The relaxation times of water and metabolites from healthy volunteers were used for relaxation correction.

Spectral quality was examined for each subject based on the following parameters: full-width at half maximum (FWHM) as an estimation of the line width of the in vivo spectrum (values in ppm were converted into Hz); SNR, as determined by the maximum signal and the residuals of the fitted spectrum; and peak coalescing. If there were major alterations of spectral quality, the subject was excluded from the study.

The structural image processing tool FSL (FMRIB Software library, the University of Oxford) was used to estimate the grey matter (GM), white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF) content of each voxel

and to adjust for the partial volume effects on the metabolite data. Brain tissue images were extracted by removing the outer skull and scalp surfaces using the brain extraction tool BET (Smith, 2002). Finally, the FAST/FIRST tool was utilized to calculate the segmented tissue percentage in the VOI. Co-registration between the spectroscopic VOI and the segmented image was performed with a user-developed MATLAB program.

2.6. Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 18.0 software Version 18.0 Mac as described below.

A descriptive analysis was performed in order to represent the clinical characteristics of all patients and controls distributed in their groups. Continuous variables were summarized by the conventional parameters of descriptive statistics: median and range or mean values and standard deviation. Categorical variables were summarized by the number and percentage of each modality. The differences in concentration of cerebral metabolites (NAA, Cho, Cr) and the ratios NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho between the two groups were assessed using test comparisons.

First of all, the normal distribution of variables was checked simultaneously with the Shapiro-Wilk test and graphing Scree-Plot histograms. The studied variables were not all normally distributed; we therefore chose to use non-parametric tests. For quantitative variables, comparisons between groups were carried out by the non-parametric U Mann-Whitney test.

Additional analyses were planned if significant differences were identified in order to take into account the possible interactions on results of covariates such as age, sex, etc. If adjustment was performed on only a single quantitative parameter, we used an ANCOVA; if on only one quality parameter, a Chi-2 Mantel-Haenszel; if there were more quantitative parameters, we used multiple linear regression; if there were several qualitative parameters, we used logistic regression. Moreover, for inter-group comparisons of categorical variables, a chi 2 test was used. Correlations between the concentrations of the various metabolites and clinical parameters (Y-BOCS score, age, duration of disease and age at onset of the disease) were studied by the Spearman correlation coefficient test. The correlation coefficient was then calculated for each pair of variables. While a correlation coefficient between 0.5 and 0.69 was considered moderate, a correlation coefficient greater than 0.7 was considered good or very good. If significant multiple correlations were identified, further analysis of partial correlations was performed to take into account the significant cofactors.

Statistical significance was set at 0.05 for all tests. All tests were two-sided.

3. Results

3.1. Clinical data

50 subjects were included: 27 patients with severe OCD and 23 healthy controls. Due to alteration of spectral quality, we had to exclude 4 patients and 1 healthy control.

The population for the analysis was finally composed of 23 severe OCD patients and 22 healthy controls. The patient group had a mean age of 38.8 years (SD = 12.2, range 20–62 years) and was composed of 13 men and 10 women. OCD severity averaged 29.86 (SD = 4.575). The depression scale MADRS mean score was 12 (SD = 6). The mean duration of OCD was 20.6 years (SD = 10.4) and the mean age at disease onset 18.7 (SD = 9.2). The 22 healthy controls included 12 men and 10 women. The mean age was 31.7 (SD = 7.9; range 21–50 years), which was significantly lower compared to the patient group (p = 0.044). Gender distribution was homogeneous between the two groups (Pearson Chi2 = 0.018 and p = 0.894). The demographic characteristics of the subjects are presented in Table 1.

Table 1
Demographic and clinical information.

	OCD patients (n = 27) Mean (SD)	Healthy controls (n = 23) Mean (SD)	χ2	p-value
Exclusion due to poor spectral quality	4	1		–
Total number for analysis	23	22		–
Age (years)	38.8 (12.2)	31.7 (7.9)		0.044
Gender	13 M + 10 F	12 M + 10 F	0.018	0.89
Y-BOCS	29.9 (4.5)	0.5 (0.6)		< 0.001
MADRS	12 (6)	0.4 (0.9)		< 0.001
Illness duration (years)	20.6 (10.4)	–		–
Age at disease onset (years)	18.7 (9.2)	–		–

Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale.

3.2. ^{1}H-MRS: OCD vs controls

As we found a significant difference between the two groups concerning age, we therefore decided to adjust all our analyses considering the age parameter. There were no differences in metabolite concentrations between right and left ROI in each group: OCD patients and healthy controls. We went on to compare the averages of right and left metabolite concentrations between the OCD patients and the healthy controls in each ROI: pACC, striatum and thalamus. Analyses of these data, adjusted for age, revealed several significant results (Table 2). In the pACC, Cho and Cho/Cr ratio were higher in OCD patients compared to healthy controls (respectively p = 0.002 and p = 0.002), while the NAA/Cho ratio was lower (p = 0.008), but no significant Cr and NAA concentrations or NAA/Cr ratio changes were observed. In the striatum, Cho concentration, Cho/Cr and NAA/Cr ratios in OCD patients were higher compared to healthy controls (respectively p = 0.009, p =

Table 2
^{1}H-MRS metabolite levels and their ratios.

Metabolites	Regions	OCD patients	Healthy controls	*p-value*
		Median [min-max]	*Median [min-max]*	
Choline	pACC	510.08 [360.11–901.59]	390.87 [311.44–677.91]	**0.002***
	Striatum	646.18 [328.57–1144]	485.77 [274.79–799.2]	**0.009***
	Thalamus	323.80 [194.09–547.75]	276.40 [174.39–488.51]	**0.016***
NAA	pACC	675.64 [603.61–1535]	710.65 [524.98–1128]	0.760
	Striatum	520.48 [222.58–920.60]	554.43 [344.99–774.59]	0.443
	Thalamus	503.33 [248.96–971.68]	461.11 [269.50–881.75]	0.154
Creatine	pACC	454.69 [342.03–883.75]	406.90 [339.12–740.04]	0.280
	Striatum	291.98 [129.72–447.72]	303.22 [179.67–580.68]	0.576
	Thalamus	260.21 [131.79–433.31]	232.03 [125.22–405.39]	0.059
Cho/Cr	pACC	1.04 [0.80–1.42]	0.87 [0.57–1.30]	**0.002***
	Striatum	1.25 [0.71–2.11]	1.11[0.73–2.28]	**0.001***
	Thalamus	1.23 [1.05–1.72]	1.18 [0.91–1.60]	0.151
NAA/Cr	pACC	1.56 [1.11–2.01]	1.69 [0.98–2.16]	0.302
	Striatum	1.25 [0.71–2.11]	1.11[0.74–2.28]	**0.035***
	Thalamus	1.99 [1.42–2.54]	1.99 [1.29–2.74]	0.282
NAA/Cho	pACC	1.45 [0.94–2.33]	1.88 [1.11–2.49]	**0.008***
	Striatum	1.39 [1.04–2.37]	1.60 [1.15–2.18]	**0.000***
	Thalamus	1.55 [1.08–2.04]	1.65 [1.21–2.24]	**0.044***

ACC: Anterior Cingular Cortex; NAA: N-acetyl-aspartate; Cho: choline; Cr: creatine.
* p < 0.05.

0.001 and p = 0.035) (Fig. 3), while NAA/Cho was lower (p = 0.000), but no significant Cr and NAA changes were observed. In the thalamus, Cho was higher in OCD patients compared to healthy controls (p = 0.016) while NAA/Cho was lower (p = 0.044), but no significant Cr, NAA concentrations and Cho/Cr, NAA/Cr ratios changes were observed.

3.3. ^{1}H-MRS and clinical correlations

No significant correlations were found between metabolic changes and severity of OCD (Y-BOCS score), age, duration of condition and age at onset of the disease.

4. Discussion

This study quantified and compared cerebral metabolic concentrations and ratios in ^{1}H-MRS in three ROIs: the pACC, the striatum and the thalamus, between patients with severe OCD and healthy controls. The mean age was statistically different between OCD patients and controls. As a result, we had to adjust the data on age at analysis. The mean age of the patient group was estimated at 38.8 years, which is slightly higher than in our literature review (33.7 years).

Our study provided evidence supporting the involvement of the CSTC circuit in OCD. Indeed, analysis of ^{1}H-MRS data between OCD patients and healthy controls showed significant changes in the pACC, the striatum and the thalamus.

Given that Cho is a membrane turnover marker involved in the metabolism of the phospholipid membrane structure (phosphatidylcholine and sphingomyelin), increased concentrations of Cho may be due to an increased membrane turnover related to a greater need for membrane renewal due to alteration/destruction, or membrane proliferation. Our work showed significantly increased concentrations of Cho between OCD patients and healthy controls in all the ROIs: the pACC, the striatum and the thalamus. This is associated with the facts that Cho/Cr ratio significantly increased in the pACC and that NAA/Cho ratio significantly decreased in the striatum, signalling a metabolic imbalance in these ROIs in OCD patients. Previous studies have reported similar results. Smith et al. (2003) and Weber et al. (2014) described significantly increased Cho concentrations in left and right medial thalamic and right prefrontal white matter, respectively, but only in pediatric OCD patients. More recently, Fan et al. (2017) found higher Cho concentrations in the thalamus in OCD patients, especially compared to Tourette's Disorder patients, and to a lesser extent compared to healthy controls. The other ^{1}H-MRS studies that found increased ratios of Cho/Cr have dealt with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (Meyerhoff et al., 1994) and Huntington's disease (Jenkins et al., 1993). This suggests a potential link between Cho and neuronal membrane degradation before neuronal loss. Furthermore, multiple sclerosis (MS) patients exhibit increased concentrations of Cho, particularly in the active demyelination plaques (Arnold et al., 1992; Hattingen et al., 2011; Zaaraoui et al., 2010), thereby suggesting an association between the Cho increase and the demyelination phenomenon. The Cho increase in OCD may consequently reflect alteration of the myelin and/or cell membrane instability (Brennan et al., 2013). This interpretation is reinforced by the findings of white matter abnormalities in patients with OCD (Atmaca et al., 2010; Piras et al., n.d.) and by the potential association between this disorder and the genes involved in myelination (Stewart et al., 2007).

NAA is considered to be a quantitative marker of neuronal suffering. Even if some of its functions in the central nervous system remain unclear, it seems to be an indirect measure of neuronal integrity and synaptic abundance (Maier et al., 1995). Concentration changes of NAA are not specific to a particular disorder and can be found in Alzheimer's disease (Kantarci, 2013), Parkinson's disease (Nie et al., 2013), bipolar disorder (Frye et al., 2007), and schizophrenia (Bertolino et al., 2001). The NAA rate seems to vary according to the structural and functional status of neuronal cells. In addition, MRS studies conducted after drug (Citalopram) or CBT treatment have shown normalization of NAA concentrations (Jang et al., 2006; Whiteside et al., 2012). These modifications may therefore reflect not definitive neuronal loss, but rather a potentially reversible alteration. In this study, we found a significant decrease of the NAA/Cr ratio only in the striatum, in OCD patients compared to healthy controls (p = 0.035). This result suggests possible alteration and/or neuronal dysfunction in the striatum in OCD patients. Reported changes in the NAA/Cho ratio, the pACC and the striatum, seem to be mainly related to the significant changes of Cho concentration found in these areas. Cr is a stable metabolite, only marginally affected by neurological diseases. This hypothesis is confirmed in our study as we did not find any difference between OCD patients and controls.

Few other studies have yielded similar results. The most interesting one showed NAA/Cr decrease in the right striatum and Cho/Cr increase in the right thalamus, in OCD patients with SRI treatment resistance, similar to the patients in our study (Mohamed et al., 2007). Other studies have found NAA/Cr decrease in OCD patients: in the hippocampus (Atmaca et al., 2009) and in the left ACC (Tükel et al., n.d.). Two studies have found Cho increase in pediatric OCD patients, respectively in medial thalamus and right prefrontal white matter (Smith et al., 2003; Weber et al., 2014). The low number of concurring studies in the literature can be explained by small sample sizes (< 20 patients) (Atmaca et al., 2009; Bédard and Chantal, 2011; O'Neill et al., 2013; Weber et al., 2014; Yücel et al., 2008), less efficient techniques preferably using 1.5T MRI (Ohara et al., 1999; Sumitani et al., 2007; Tükel et al., n.d.; Whiteside et al., 2012), or that are not reproducible because they provide no visual information (Ebert et al., 1997).

Lastly, it is important to consider the limits of our study. First, the sample size, with groups containing under 30 subjects, is an obstacle to the detection of subtle differences in metabolite concentration. As OCD patients do not present macro-anatomical changes compared to healthy controls, functional and/or metabolic changes are probably responsible for these disabling clinical manifestations. It is therefore necessary to include more patients in order to gain statistical power. In addition, the majority of patients had a mild depressive episode, a comorbidity most often associated with OCD (Pinto et al., 2006). The Y-BOCS score was severe for all patients and their treatments were based only on taking antidepressants, all of which belonged to the SSRI antidepressant family. SSRI intake influences brain metabolism (Jang et al., 2006), and therefore constitutes a bias even if the Y-BOCS score remains severe. We therefore cannot draw a formal conclusion on the origin of metabolic changes because we cannot exclude the effect of SSRI on cerebral metabolism, even though we tried to limit the bias by selecting patients receiving medication from the same treatment family yet remaining clinically severe. Finally, technical limitations of MRS should be mentioned. Some of the anatomical areas needed to complete a CSTC examination are inaccessible. While measurements in the OFC, for example, are achievable, they are particularly difficult to obtain due to the presence of the orbits and frontal sinuses. Moreover, using MRSI may lead to CSDE. Even if we used a semi-LASER sequence to minimize this issue, it should be taken into account.

Our results support the hypothesis of biochemical involvement of the CSTC network. As we found an increase of Cho and its ratios in all of the ROIs (pACC, striatum and thalamus), this suggests neural membrane alteration in a substantial portion of the CSTC network in OCD. To confirm these results, many opportunities exist. First of all, future studies should include more subjects for better statistical power. Moreover, it would be important to work on more homogeneous groups in terms of age. Ideally, patients should not be taking any treatments. In addition, it is no longer sufficient to use a single imaging technique at a time. It would be preferable to provide multimodal neuroimaging studies (anatomic, functional and metabolic). Taken separately, neuroimaging techniques do not allow us to draw conclusions on the

malfunctions and defects underlying OCD. Finally, future advances in basic neurosciences (physiology, biochemistry, cell biology) remain essential to better specify brain metabolism in all its aspects.

Conflict of interest

The authors report no potential conflict of interest.

Authors' contributions

Conceived and designed the experiments: LH, NJ, RG, CG. Performed the experiments: LH, CG, RG. Analyzed data: LH, CG. Statistical Analysis: NL. Contributed materials/clinical analysis: NJ, LH, SM.

Acknowledgments

We wish to thank Jeffrey Arsham, an American translator, for reading this original English-language article.

Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.08.010.

References

American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statisticalmanual of Mental Disorders, 4th ed., text rev. ⟨http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349⟩.

Aboul-Enein, F., Krššák, M., Höftberger, R., Prayer, D., Kristoferitsch, W., 2010. Reduced NAA-levels in the NAWM of patients with MS is a feature of progression. A study with quantitative magnetic resonance spectroscopy at 3 T. PLoS One 5, e11625. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0011625.

Aoki, Y., Aoki, A., Suwa, H., 2012. Reduction of N-acetylaspartate in the medial prefrontal cortex correlated with symptom severity in obsessive-compulsive disorder: meta-analyses of 1H-MRS studies. Transl. Psychiatry 2, e153. http://dx.doi.org/10.1038/tp.2012.78.

Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., Burbaud, P., 2004. Pathophysiology of obsessive–compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. Prog. Neurobiol. 72, 195–221. http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.02.004.

Arnold, D.L., Matthews, P.M., Francis, G.S., O'Connor, J., Antel, J.P., 1992. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques. Ann. Neurol. 31, 235–241. http://dx.doi.org/10.1002/ana.410310302.

Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., Koc, M., Ozler, S., Tezcan, E., 2009. Neurochemistry of the hippocampus in patients with obsessive–compulsive disorder. Psychiatry Clin. Neurosci. 63, 486–490. http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01993.x.

Atmaca, M., Onalan, E., Yildirim, H., Yuce, H., Koc, M., Korkmaz, S., 2010. The association of myelin oligodendrocyte glycoprotein gene and white matter volume in obsessive–compulsive disorder. J. Affect. Disord. 124, 309–313. http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.027.

Bartha, R., Stein, M.B., Williamson, P.C., Drost, D.J., Neufeld, R.W.J., Carr, T.J., Canaran, G., Densmore, M., Anderson, G., Siddiqui, A.R., 1998. A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive- compulsive disorder and comparison subjects. Am. J. Psychiatry 155, 1584–1591.

Bédard, M.-J., Chantal, S., 2011. Brain magnetic resonance spectroscopy in obsessive–compulsive disorder: the importance of considering subclinical symptoms of anxiety and depression. Psychiatry Res. Neuroimaging 192, 45–54. http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2010.10.008.

Bertolino, A., Callicott, J.H., Mattay, V.S., Weidenhammer, K.M., Rakow, R., Egan, M.F., Weinberger, D.R., 2001. The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. Biol. Psychiatry 49, 39–46. http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00997-5.

Bolton, J., Moore, G.J., MacMillan, S., Stewart, C.M., Rosenberg, D., 2001. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine persist after medication discontinuation in pediatric OCD. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 40, 903–906. http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200108000-00011.

Brennan, B.P., Rauch, S.L., Jensen, J.E., Pope Jr., H.G., 2013. A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder. Biol. Psychiatry, Struct. Funct. Act. Stress Anxiety 73, 24–31. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.023.

Ebert, D., Speck, O., König, A., Berger, M., Hennig, J., Hohagen, F., 1997. 1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. Psychiatry Res. Neuroimaging 74, 173–176. http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4927(97)00016-4.

Fan, S., Cath, D.C., van den Heuvel, O.A., van der Werf, Y.D., Schöls, C., Veltman, D.J., Pouwels, P.J.W., 2017. Abnormalities in metabolite concentrations in tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder—a proton magnetic resonance spectroscopy study. Psychoneuroendocrinology 77, 211–217. http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.007.

Fitzgerald, K.D., Moore, G.J., Paulson, L.A., Stewart, C.M., Rosenberg, D.R., 2000. Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naive pediatric obsessive–compulsive disorder. Biol. Psychiatry 47, 174–182.

Frye, M.A., Thomas, M.A., Yue, K., Binesh, N., Davanzo, P., Ventura, J., O'Neill, J., Guze, B., Curran, J.G., Mintz, J., 2007. Reduced concentrations of N-acetylaspartate (NAA) and the NAA–creatine ratio in the basal ganglia in bipolar disorder: a study using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy. Psychiatry Res. Neuroimaging 154, 259–265. http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2006.11.003.

Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989a. The Yale-brown obsessive compulsive scale. II. Validity. Arch. Gen. Psychiatry 46, 1012–1016.

Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989b. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. Arch. Gen. Psychiatry 46, 1006–1011.

Hattingen, E., Magerkurth, J., Pilatus, U., Hübers, A., Wahl, M., Ziemann, U., 2011. Combined 1H and 31P spectroscopy provides new insights into the pathobiochemistry of brain damage in multiple sclerosis. NMR Biomed. 24, 536–546. http://dx.doi.org/10.1002/nbm.1621.

Jaafari, N., Daniel, M.-L., Lacoste, J., Bacconnier, M., Belin, D., Rotge, J.-Y., 2011. Insight, obsession et vérification dans le trouble obsessionnel-compulsif. Ann. Méd. -Psychol. Rev. Psychiatr. 169, 453–456. http://dx.doi.org/10.1016/j.amp.2011.06.005.

Jang, J., Kwon, J., Jang, D., Moon, W.-J., Lee, J.-M., Ha, T., Chung, E., Kim, S., 2006. A proton MRSI study of brain N-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder. Am. J. Psychiatry 163, 1202–1207.

Jenkins, B.G., Koroshetz, W.J., Beal, M.F., Rosen, B.R., 1993. Evidence for impairment of energy metabolism in vivo in Huntington's disease using localized 1H NMR spectroscopy. Neurology 43, 2689–2695.

Kantarci, K., 2013. Magnetic resonance spectroscopy in common dementias. Neuroimaging Clin. N. Am., MR Spectrosc. Brain 23, 393–406. http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2012.10.004.

Karno, M., Golding, J.M., Sorenson, S.B., Burnam, M., 1988. THe epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five us communities. Arch. Gen. Psychiatry 45, 1094–1099. http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360042006.

Keshavan, M.S., Stanley, J.A., Pettegrew, J.W., 2000. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings–part II. Biol. Psychiatry 48, 369–380.

Maier, M., Ron, M.A., Barker, G.J., Tofts, P.S., 1995. Proton magnetic resonance spectroscopy: an in vivo method of estimating hippocampal neuronal depletion in schizophrenia. Psychol. Med. 25, 1201–1209.

McClure, R.J., Kanfer, J.N., Panchalingam, K., Klunk, W.E., Pettegrew, J.W., 1994. Alzheimer's disease: membrane-associated metabolic changes. Ann. N. Y. Acad. Sci. 747, 110–124.

Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., Thelen, S.M., Sahakian, B.J., Bullmore, E.T., 2008. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. Neurosci. Biobehav. Rev. Spec. Sect.: Neurobiol. Deep Brain Stimul.: Innov. Treat. Basal Ganglia Funct. 32, 525–549. http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.09.005.

Meyerhoff, D.J., MacKay, S., Constans, J.M., Norman, D., Van Dyke, C., Fein, G., Weiner, M.W., 1994. Axonal injury and membrane alterations in Alzheimer's disease suggested by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. Ann. Neurol. 36, 40–47. http://dx.doi.org/10.1002/ana.410360110.

Mirza, Y., O'Neill, J., Smith, E.A., Russell, A., Smith, J.M., Banerjee, S.P., Bhandari, R., Boyd, C., Rose, M., Ivey, J., Renshaw, P.F., Rosenberg, D.R., 2006. Increased medial thalamic creatine-phosphocreatine found by proton magnetic resonance spectroscopy in children with obsessive-compulsive disorder versus major depression and healthy controls. J. Child Neurol. 21, 106–111. http://dx.doi.org/10.1177/08830738060210020201.

Mohamed, M.A., Smith, M.A., Schlund, M.W., Nestadt, G., Barker, P.B., Hoehn-Saric, R., 2007. Proton magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: a pilot investigation comparing treatment responders and non-responders. Psychiatry Res. Neuroimaging 156, 175–179. http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2007.04.002.

Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 134, 382–389.

Moore, G.J., MacMaster, F., Stewart, C.M., Rosenberg, D., 1998. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 37, 663–667. http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199806000-00017.

Nakao, T., Okada, K., Kanba, S., 2014. Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. Psychiatry Clin. Neurosci. 68, 587–605. http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12195.

Nie, K., Zhang, Y., Huang, B., Wang, L., Zhao, J., Huang, Z., Gan, R., Wang, L., 2013. Marked N-acetylaspartate and choline metabolite changes in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. Park. Relat. Disord. 19, 329–334. http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.11.012.

O'Neill, J., Gorbis, E., Feusner, J.D., Yip, J.C., Chang, S., Maidment, K.M., Levitt, J.G., Salamon, N., Ringman, J.M., Saxena, S., 2013. Effects of intensive cognitive-behavioral therapy on cingulate neurochemistry in obsessive–compulsive disorder. J.

Psychiatr. Res. 47, 494–504. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.010.
O'Neill, J., Lai, T.M., Sheen, C., Salgari, G.C., Ly, R., Armstrong, C., Chang, S., Levitt, J.G., Salamon, N., Alger, J.R., Feusner, J.D., 2016. Cingulate and thalamic metabolites in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res. 254, 34–40. http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.05.005.
Ohara, K., Isoda, H., Suzuki, Y., Takehara, Y., Ochiai, M., Takeda, H., Igarashi, Y., Ohara, K., 1999. Proton magnetic resonance spectroscopy of lenticular nuclei in obsessive–compulsive disorder. Psychiatry Res. Neuroimaging 92, 83–91.
Park, S.-E., Choi, N.-G., Jeong, G.-W., 2017. Metabolic abnormality in the right dorsolateral prefrontal cortex in patients with obsessive–compulsive disorder: proton magnetic resonance spectroscopy. Acta Neuropsychiatr. 29, 164–169. http://dx.doi.org/10.1017/neu.2016.48.
Pauls, D.L., Abramovitch, A., Rauch, S.L., Geller, D.A., 2014. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. Nat. Rev. Neurosci. 15, 410–424. http://dx.doi.org/10.1038/nrn3746.
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. J. Clin. Psychiatry 67, 703–711.
Piras, F., Piras, F., Caltagirone, C., Spalletta, G., n.d. Brain circuitries of obsessive compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. Neurosci. Biobehav. Rev. ⟨http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.008⟩.
Robins, L.N., Helzer, J.E., Orvaschel, H., Anthony, J.C., Blazer, D.G., Burnam, A., Burke Jr., J.D., 1985. 8 - the diagnostic interview schedule. In: Kessler, W.W.E.G. (Ed.), Epidemiologic Field Methods in Psychiatry. Academic Press, San Diego, pp. 143–170.
Rosenberg, D., MacMaster, F.P., Keshavan, M.S., Fitzgerald, K.D., Stewart, C.M., Moore, G.J., 2000. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 39, 1096–1103. http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200009000-00008.
Rosenberg, D.R., Amponsah, A., Sullivan, A., MacMillan, S., Moore, G.J., 2001. Increased medial thalamic choline in pediatric obsessive-compulsive disorder as detected by quantitative in vivo spectroscopic imaging. J. Child Neurol. 16, 636–641. http://dx.doi.org/10.1177/088307380101600902.
Ruscio, A.M., Stein, D.J., Chiu, W.T., Kessler, R.C., 2010. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the national comorbidity survey replication. Mol. Psychiatry 15, 53–63. http://dx.doi.org/10.1038/mp.2008.94.
Scheenen, T.W.J., Klomp, D.W.J., Wijnen, J.P., Heerschap, A., 2008. Short echo time 1H-MRSI of the human brain at 3T with minimal chemical shift displacement errors using adiabatic refocusing pulses. Magn. Reson. Med. 59, 1–6. http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21302.
Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J. Clin. Psychiatry 59, 22–33.
Smith, E.A., Russell, A., Lorch, E., Banerjee, S.P., Rose, M., Ivey, J., Bhandari, R., Moore, G.J., Rosenberg, D.R., 2003. Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy control subjects: a magnetic resonance spectroscopy study. Biol. Psychiatry 54, 1399–1405. http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00474-8.
Smith, S.M., 2002. Fast robust automated brain extraction. Hum. Brain Mapp. 17, 143–155. http://dx.doi.org/10.1002/hbm.10062.
Stanley, J.A., 2002. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr. 47, 315–326. http://dx.doi.org/10.1177/070674370204700402.
Stefan, D., Cesare, F.D., Andrasescu, A., Popa, E., Lazariev, A., Vescovo, E., Strbak, O., Williams, S., Starcuk, Z., Cabanas, M., van Ormondt, D., Graveron-Demilly, D., 2009. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. Meas. Sci. Technol. 20, 104035. http://dx.doi.org/10.1088/0957-0233/20/10/104035.
Stewart, S.E., Platko, J., Fagerness, J., Birns, J., Jenike, E., Smoller, J.W., Perlis, R., Leboyer, M., Delorme, R., Chabane, N., Rauch, S.L., Jenike, M.A., Pauls, D.L., 2007. A genetic family-based association study of OLIG2 in obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry 64, 209–214. http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.209.
Sumitani, S., Harada, M., Kubo, H., Ohmori, T., 2007. Proton magnetic resonance spectroscopy reveals an abnormality in the anterior cingulate of a subgroup of obsessive–compulsive disorder patients. Psychiatry Res. Neuroimaging 154, 85–92. http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2006.02.003.
Tartaglia, M.C., Narayanan, S., De Stefano, N., Arnaoutelis, R., Antel, S.B., Francis, S.J., Santos, A.C., Lapierre, Y., Arnold, D.L., 2002. Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. J. Neurol. 249, 1382–1390. http://dx.doi.org/10.1007/s00415-002-0846-6.
Tükel, R., Aydın, K., Ertekin, E., Özyıldırım, S.Ş., Taravari, V., n.d. Proton magnetic resonance spectroscopy in obsessive–compulsive disorder: Evidence for reduced neuronal integrity in the anterior cingulate. Psychiatry Res. Neuroimaging. ⟨http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2014.08.012⟩.
Vanhamme, null, van den Boogaart, A., null, Van Huffel, S., null, 1997. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. J. Magn. Reson. San Diego Calif. 1997 (129), 35–43.
Weber, A.M., Soreni, N., Stanley, J.A., Greco, A., Mendlowitz, S., Szatmari, P., Schachar, R., Mannasis, K., Pires, P., Swinson, R., Noseworthy, M.D., 2014. Proton magnetic resonance spectroscopy of prefrontal white matter in psychotropic naïve children and adolescents with obsessive–compulsive disorder. Psychiatry Res. Neuroimaging 222, 67–74. http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2014.02.004.
Whiteside, S.P.H., Abramowitz, J.S., Port, J.D., 2012. Decreased caudate N-acetyl-L-aspartic acid in pediatric obsessive-compulsive disorder and the effects of behavior therapy. Psychiatry Res. Neuroimaging 202, 53–59. http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.11.010.
Yücel, M., Harrison, B.J., Wood, S.J., Fornito, A., Wellard, R.M., Pujol, J., Clarke, K., Phillips, M.L., Kyrios, M., Velakoulis, D., 2007. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry 64, 946.
Yücel, M., Wood, S.J., Wellard, R.M., Harrison, B.J., Fornito, A., Pujol, J., Velakoulis, D., Pantelis, C., 2008. Anterior cingulate glutamate–glutamine levels predict symptom severity in women with obsessive–compulsive disorder. Aust. N. Z. J. Psychiatry 42, 467–477. http://dx.doi.org/10.1080/00048670802050546.
Zaaraoui, W., Rico, A., Audoin, B., Reuter, F., Malikova, I., Soulier, E., Viout, P., Le Fur, Y., Confort-Gouny, S., Cozzone, P.J., Pelletier, J., Ranjeva, J.-P., 2010. Unfolding the long-term pathophysiological processes following an acute inflammatory demyelinating lesion of multiple sclerosis. Magn. Reson. Imaging 28, 477–486. http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2009.12.011.

1.2 ANNEXE 2

AIMS Mathematics, 1(x): xxx–xxx

ACCEPTE / EN COURS DE PUBLICATION

http://www.aimspress.com/journal/Math

Type of article

Mathematical modeling of brain metabolites variations in the circadian rhythm

Laura Hatchondo[1], Carole Guillevin[2,3], Mathieu Naudin[2,3], Laurence Cherfils[4], Alain Miranville[2,*] and Rémy Guillevin[2,3]

[1] Université de Poitiers, Laboratoire de Mathématiques et Applications, Equipe DACTIM-MIS, UMR CNRS 7348, 11 Boulevard Marie et Pierre Curie, Site du Futuroscope, Téléport 2, Bâtiment H3 - TSA 61125, F-86073 Poitiers Cedex 9, France

[2] Université de Poitiers, Laboratoire I3M et Laboratoire de Mathématiques et Applications, Equipe DACTIM-MIS, UMR CNRS 7348, 11 Boulevard Marie et Pierre Curie, Site du Futuroscope, Téléport 2, Bâtiment H3 - TSA 61125, F-86073 Poitiers Cedex 9, France

[3] CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie, F-86021 Poitiers, France

[4] Université de La Rochelle, Laboratoire des Sciences de l'Ingénieur pour l'Environnement, UMR CNRS 7356, Avenue Michel Crépeau, F-17042 La Rochelle Cedex, France

* **Correspondence:** Alain.Miranville@math.univ-poitiers.fr; Tel: +33-5-49-49-68-91; Fax: +33-5-49-49-69-01.

Abstract:
Our aim in this paper is to study ODEs models in view of applications to brain metabolites variations in the circadian rhythm. We address the well-posedness of the models, as well as the nonnegativity of the solutions. We then give numerical simulations which we compare with real medical data.

Keywords: Circadian rhythm, brain metabolites variations, mathematical modeling, nonnegativity, simulations
Mathematics Subject Classification: 34A12,92C50

1. Introduction

Magnetic resonance human imaging has emerged 30 years ago and progressively imposed itself as the reference for in vivo noninvasive multiorgans investigation. Recent and huge devel-

opments of technical aspects and sequences have lead MRI to switch from "anatomic" to multiparametric powerful investigation system. Namely, multinuclear spectroscopy/imaging and perfusion sequences today provide numerous so called "metabolic" information which match with tremendous increase of human metabolism knowledge (see [2, 5]).

Then, significant metabolic modifications have been demonstrated in pathologies usually presenting a normal "anatomic" appearance, such as psychiatric diseases (see [1, 3]). The correlative (and underlying) question concerned the measurements' reliability. Yet circadian variations of metabolite concentrations, as they can be calculated from spectroscopic acquisitions, appeared to be of importance in this context.

We performed three successive acquisitions at "key" moments referring to the circadian rythm, 7.30 am, 1.30 pm and 5.30 pm, on 30 healthy volunteers and on 12 different areas in the brain. Several fluctuations were found within acquisition time and location, thus suggesting modeling usefulness.

We propose hereafter to develop a mathematical analysis and modeling for describing and integrating these fluctuations. More precisely, we consider models of the form

$$y' + \frac{ky}{k' + y} = a \sin(bt + c),\ a,\ b,\ k,\ k' > 0,$$

$$y' + \frac{ky}{k' + y} = a \sin^2(bt + c),\ a,\ b,\ k,\ k' > 0,$$

with a symport nonlinear term (see [4]). Here, u is a metabolite's density, e.g., lactate. We give a mathematical analysis of these models; the main difficulty is the (expected) nonnegativity of the concentration. We then present numerical simulations which we compare with the medical data mentioned above.

2. Mathematical analysis

We consider the initial value problem

$$y' + \frac{ky}{k' + y} = a \sin(bt + c),\ a,\ b,\ k,\ k' > 0, \tag{2.1}$$

$$y(0) = y_0 \geq 0. \tag{2.2}$$

Noting that the function

$$f : (t, x) \mapsto a \sin(bt + c) - \frac{kx}{k' + x}$$

is C^1 on $\mathbb{R} \times (-k', +\infty)$, it follows from the Cauchy–Lipschitz theorem that (2.1)-(2.2) possesses the maximal solution

$$y : [0, T_\star) \to (-k', +\infty).$$

We have the

Theorem 2.1. *The maximal solution y is defined on $\mathbb{R}^+$ (i.e., $T_\star = +\infty$).*

Proof. Let y_+ be the maximal solution to the initial value problem

$$y'_+ + \frac{ky_+}{k' + |y_+|} = a, \tag{2.3}$$

$$y_+(0) = y_0. \tag{2.4}$$

Noting that the function

$$g : x \mapsto \frac{kx}{k' + |x|}$$

is of class C^1 and globally Lipschitz continuous on $\mathbb{R}$, it follows that y_+ is uniquely defined on $\mathbb{R}^+$. Multiplying (2.3) by $-y_+^-$, where $y_+ = y_+^+ - y_+^-$, $y_+^+ = \max(y_+, 0)$, $y_+^- = \max(-y_+, 0)$, we obtain

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}|y_+^-|^2 + \frac{k|y_+^-|^2}{k' + |y_+|} = -ay_+^- \leq 0,$$

so that

$$\frac{d}{dt}|y_+^-|^2 \leq 0.$$

Therefore

$$|y_+^-| = 0$$

and

$$y_+ \geq 0. \tag{2.5}$$

This yields that y_+ is the unique solution to

$$y'_+ + \frac{ky_+}{k' + y_+} = a, \tag{2.6}$$

$$y_+(0) = y_0, \tag{2.7}$$

defined on $\mathbb{R}^+$.

Let then y_- be the maximal solution to

$$y'_- + \frac{ky_-}{k' + y_-} = -a, \tag{2.8}$$

$$y_-(0) = y_0, \tag{2.9}$$

defined on $[0, T_\star^-)$ (the existence and uniqueness of y_- follows from the Cauchy–Lipschitz theorem). We can note that (2.8) possesses a unique equilibrium defined by

$$\frac{ky_-^e}{k' + y_-^e} = -a,$$

i.e.,

$$y_-^e = -\frac{ak'}{a+k} \in (-k', 0).$$

Setting $z = y_- - y_-^e$, we have

$$z' + \varphi_-(t)z = 0,$$

where

$$\varphi_-(t) = \int_0^1 h'(sy_- + (1-s)y_-^e)\, ds \geq 0,$$

with $h(x) = \frac{kx}{k'+x}$. Therefore,

$$z(t) = z(0)e^{-\int_0^t \varphi_-(\xi)\, d\xi}$$

and

$$y_-(t) = y_-^e + (y_0 - y_-^e)e^{-\int_0^t \varphi_-(\xi)\, d\xi},\ t \geq 0. \tag{2.10}$$

This yields that y_- is bounded, so that $T_\star^- = +\infty$ and

$$y_-(t) > -k',\ t \geq 0. \tag{2.11}$$

Now, it follows from the comparison principle that, $\forall t \in [0, T_\star)$,

$$y_-(t) \leq y(t) \leq y_+(t). \tag{2.12}$$

In particular, if $T_\star < +\infty$, then y remains bounded as $t \to T_\star$, which yields a contradiction. Thus, $T_\star = +\infty$, which finishes the proof.

□

Remark 2.2. We can actually prove, proceeding as above, that $y(t) \geq y_-^e$, $t \geq 0$. Indeed, we have, setting $z = y - y_-^e$,

$$z' + g(y) - g(y_-^e) = a + a\sin(bt + c) \geq 0.$$

Multiplying the above equality by $-z^-$, we obtain

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}|z^-|^2 - (g(y) - g(y_-^e))z^- \leq 0,$$

which yields, noting that $g' \geq 0$ and $-zz^- = |z^-|^2$,

$$\frac{d}{dt}|z^-|^2 \leq 0$$

and the result follows. Note however that (2.10) gives a better lower bound on y, in the sense that it yields that y is nonnegative at least for some time. Note indeed that y corresponds to a concentration and is expected to be nonnegative (see below).

We then have the

Theorem 2.3. *We assume that $k > a$. Then the solution y to* (2.1)-(2.2) *(defined on $\mathbb{R}^+$) is bounded.*

Proof. We again consider the solution y_+ to (2.6)-(2.7), defined on $\mathbb{R}^+$. Note that, when $k > a$, (2.6) possesses a unique equilibrium y_+^e defined by

$$\frac{ky_+^e}{k' + y_+^e} = a,$$

i.e.,

$$y_+^e = \frac{ak'}{k-a} > 0.$$

Proceeding as in the proof of Theorem 2.1, we find

$$y_+(t) = y_+^e + (y_0 - y_+^e)e^{-\int_0^t \varphi_+(\xi)\,d\xi},\ t \geq 0, \tag{2.13}$$

where

$$\varphi_+(t) = \int_0^1 g'(sy_+ + (1-s)y_+^e)\,ds \geq 0. \tag{2.14}$$

Therefore, y_+ is bounded and, recalling (2.12), it follows that y is bounded, which finishes the proof of the theorem.

□

Actually, assuming that y_0 is large enough, we can also prove that y is bounded on $\mathbb{R}^+$. More precisely, we have the

Theorem 2.4. *We assume that*

$$y_0 \geq 2\frac{a}{b}. \tag{2.15}$$

Then, the solution y to (2.1)-(2.2) *is bounded.*

Proof. Let now y_+ be the solution (defined on $\mathbb{R}^+$) to

$$y_+' = a\sin(bt + c), \tag{2.16}$$

$$y_+(0) = y_0. \tag{2.17}$$

Clearly,

$$y_+(t) = y_0 + \frac{a}{b}(\cos c - \cos(bt + c)), \tag{2.18}$$

so that

$$y_+(t) \geq 0,\ t \geq 0. \tag{2.19}$$

Next, we set $z = y - y_+$ and have

$$z' + \frac{ky}{k' + y} = 0,\ z(0) = 0,$$

which we can rewrite as

$$z' + \frac{kz}{k' + y} = -\frac{ky_+}{k' + y}. \tag{2.20}$$

Multiplying (2.20) by z^+, we obtain

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}|z^+|^2 + \frac{k|z^+|^2}{k' + y} = -\frac{ky_+z^+}{k' + y},$$

which yields, noting/recalling that $k' + y > 0$ and $y_+ \geq 0$,

$$\frac{d}{dt}|z^+|^2 \leq 0,$$

so that

$$y(t) \leq y_+(t),\ t \geq 0.$$

Employing once more the comparison principle, we deduce that

$$y_-(t) \leq y(t) \leq y_+(t),\ t \geq 0, \tag{2.21}$$

where y_- is as defined in the proof of Theorem 2.1. The proof follows from (2.21).

□

Remark 2.5. One crucial question is whether the solution y to (2.1)-(2.2) remains nonnegative, assuming that $y_0 > 0$ (note indeed that, if, for some $t \geq 0$, $y(t) = 0$, then

$$y'(t) = a\sin(bt + c)$$

and can be negative; in particular, if $y_0 = 0$ and $\sin c < 0$, then $y'(0) < 0$); as already mentioned, y corresponds to a concentration and is thus expected to be nonnegative. We thus see that y can be negative when $y_0 = 0$ (and even when $y_0 > 0$ is small). We believe however that, when $y_0 > 0$ is large enough, then y remains positive; this is confirmed by the numerical simulations below. Unfortunately, we have not been able to prove this. One difficulty is to find a nonnegative subsolution.

Remark 2.6. A model, ensuring nonnegativity, reads

$$y' + \frac{ky}{k' + y} = a \sin^2(bt + c),\ a,\ b,\ k,\ k' > 0, \tag{2.22}$$

$$y(0) = y_0 \geq 0. \tag{2.23}$$

As above, we have the existence and uniqueness of the solution, defined on $\mathbb{R}^+$, such that $y(t) > -k'$, $t \geq 0$. Then, multiplying (2.22) by $-y^-$, we obtain

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}|y^-|^2 + \frac{k|y^-|^2}{k' + y} = -a \sin^2(bt + c)y^- \leq 0,$$

so that

$$\frac{d}{dt}|y^-|^2 \leq 0$$

and

$$y(t) \geq 0,\ t \geq 0.$$

The numerical simulations below show that this model gives satisfactory results for the lactate concentrations (the solution to the first model becomes indeed negative in that case). We can also note that, as far as the other metabolites concentrations are concerned, the first model matches better the experimental data. However, it is less precise for predicting the longtime behavior of the concentrations.

3. Numerical simulations

3.1. Using model (2.1)

We test model (2.1) with medical data, supplied from MRI scans by the Poitiers University Hospital (see the introduction). These data consist, for several patients, in the concentrations of brain metabolites (e.g., lactate, choline) at different brain areas and at different times of the day: 7.30 am, 1.30 pm and 5.30 pm. Basically, these data can be divided into four classes: the hat shape (the second dosage is maximal), the reverse hat shape (the second dosage is minimal), the increasing shape (the three dosages increase with respect to time) and the decreasing shape.

In Figure 3.1, we present, for each class of data, a comparison between the medical data and the simulations, during the ten hours (left) and during the three days (right) next to the first IRM scan. In the right columns of Figure 3.1, the blue circles correspond to actual measured data, and the red crosses correspond to predicted values, taking into account the circadian rhythm. The first row of the figure corresponds to a choline dosage, for a patient of the hat shape class. The corresponding model is $y'(t) = -\frac{0.007y}{10.5+y} + 0.5 \sin(0.265t + 1.4)$. The second row corresponds to a choline dosage, for a patient of the reverse hat shape class, with the model $y'(t) = -\frac{0.01y}{5+y} + 0.5 \sin(0.265t - 0.85)$. The third row corresponds to a choline dosage, for a patient of the increasing shape class, with the model $y'(t) = -\frac{0.004y}{0.8+y} + 0.29 \sin(0.265t + 1)$. Finally, the fourth

row corresponds to a Cr dosage for a patient of the decreasing shape class, and the model is $y'(t) = -\frac{0.004y}{7+y} + 0.3\sin(0.265t + 2.8)$. Figure 3.1 shows that the model matches well the medical data.

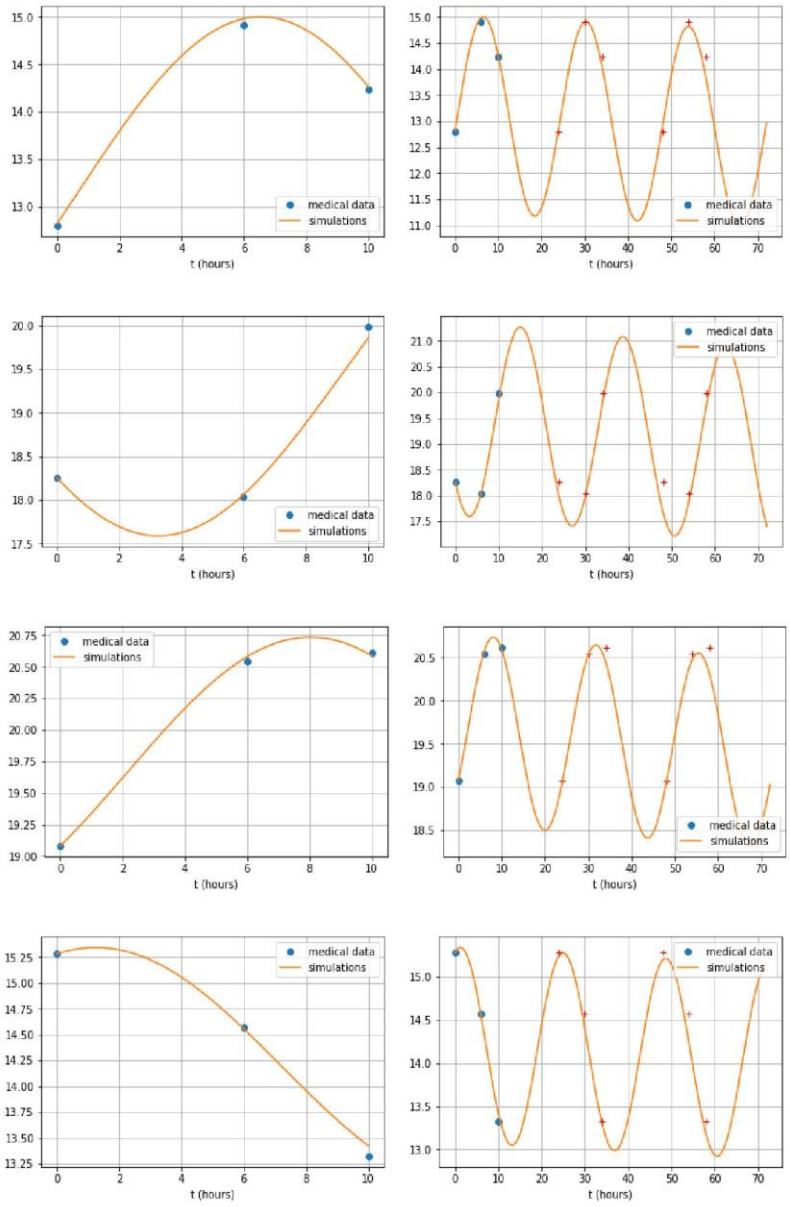


Figure 3.1. Comparisons between the medical data and the simulations, during the first 10 hours (left column) and during the three days (right column) next to the first IRM scan. First row: choline dosage for a patient of the hat shape class; second row: choline dosage for a patient of the reverse hat shape class; third row: choline dosage for a patient of the increasing shape class; and fourth row: choline dosage for a patient of the decreasing shape class.

3.2. Using model (2.22)

Although model (2.1) seems convenient in many cases, it is not suitable for modeling the variations of lactate. Indeed, the concentrations being small for this metabolite, the simulations may become negative during the simulations. In Figure 3.2, we compare, in the case of a lactate concentration, two solutions given by the models (2.1) ($y'(t) = -\frac{0.11y}{8+y} + 0.5\sin(0.265t + 1.9)$) and (2.22) ($y'(t) = -\frac{2y}{5.5+y} + 0.9\sin^2(0.265t + 0.9)$). With the first model, the solutions become negative after ten hours, while, with the second one, the solutions remain positive (see Remark (2.6)).

In Figure 3.3, we compare, for a choline concentration, two solutions : one given by model (2.1) ($y'(t) = -\frac{0.007y}{10.5+y} + 0.5\sin(0.265t + 1.4)$) and the second one given by model (2.22) ($y'(t) = -\frac{0.7y}{10.7+y} + 0.8\sin^2(0.1325t + 1.4)$). As far as the first ten hours are concerned, the solutions are very similar (Figure 3.3, left). Furthermore, although both solutions match well the medical data, they are very different after the three days period (right). In particular, the range of variations of the solution of model (2.1) is significantly larger than the one for model (2.22) and may be less medically relevant.

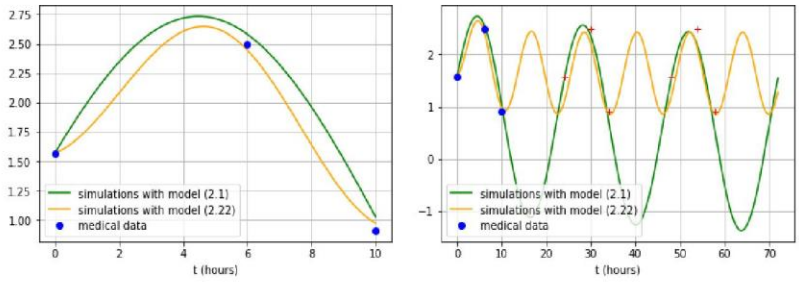


Figure 3.2. Comparison of the simulations obtained with model (2.1) **and** (2.22) **for a lactate concentration**

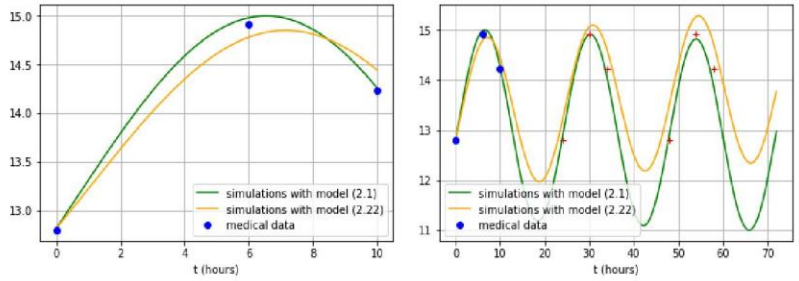


Figure 3.3. Comparison of the simulations obtained with model (2.1) **and** (2.22) **for a choline concentration**

References

1. B.P. Brennan, S.L. Rauch, J.E. Jensen and H.G. Pope Jr., *A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder*, Biol. Psychiatry **73** (2013), 24-31.
2. R. Guillevin, C. Menuel, J.-N. Vallée, J.-P. Françoise, L. Capelle, C. Habas, G. De Marco, J. Chiras, and R. Costalat, *Mathematical modeling of energy metabolism and hemodynamics of WHO grade II gliomas using in vivo MR data*, *Comptes rendus biologies*, **334** (2011), 31-38.
3. L. Hatchondo, N. Jaafari, N. Langbour, S. Maillochaud, G. Herpe, R. Guillevin and C. Guillevin, *H magnetic resonance spectroscopy suggests neural membrane alteration in specific regions involved in obsessive-compulsive disorder*, Psychiatry Res. Neuroimaging **269** (2017), 48-53.
4. J. Keener and J. Sneyd, *Mathematical physiology*, Second edition, Interdisciplinary Applied Mathematics, Vol. **8**, Springer-Verlag, New York, 2009.
5. M. Law, S. Yang, H. Wang, J.S. Babb, G. Johnson, S. Cha, E.A. Knopp and D. Zagzag, *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging*, AJNR Am. J. Neuroradiol. **24** (2003), 1989-1998.



AIMS Press

© 2018 L. Hatchondo, C. Guillevin, M. Naudin,L. Cherfils, A. Miranville, R. Guillevin, licensee AIMS Press. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0)

RESUME

La SRM du proton (SRM-^{1}H) est une technique d'imagerie métabolique de plus en plus utilisée en routine clinique (tumeurs cérébrales), mais aussi dans les études de neuroimagerie explorant le métabolisme cérébral des pathologies neurologiques ou psychiatriques (notamment les Troubles Obsessionnels Compulsifs TOC). Actuellement, les séquences SRM-^{1}H sont réalisées à un temps donné, sans prise en compte de l'horaire auquel l'examen est réalisé. Or, à ce jour, nous ne pouvons pas affirmer que les concentrations de métabolites cérébraux sont stables sur 24h. Par ailleurs, nous savons que le corps humain est soumis à une rythmicité circadienne entraînant des modifications globales (sécrétions hormonales, température corporelle, tension artérielle, notamment).
L'objectif principal de ce travail était d'étudier, sur une population de sujets sains, les variations diurnes des mesures de concentration des métabolites cérébraux (NAA, Cho, Cr et lactate) en SRM-^{1}H, dans plusieurs régions d'intérêts : noyau caudé (NC), putamen, thalamus, cortex cingulaire antérieur (CCA) et postérieur (CCP), cortex insulaire (CI), substance blanche (SB) de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux, et ce sur 3 périodes « critiques » de la journée au niveau du rythme circadien humain : 7h30, 13h30 et 18h00. Par ailleurs, nous avons comparé les concentrations de métaboliques dans chaque région cérébrale en fonction du sexe des sujets. Nous avons cherché une possible modélisation mathématique de ces variations. Enfin, à la lumière des résultats, nous avons rediscuté notre étude clinique sur les patients TOC sévères.

30 sujets sains sélectionnés sur l'âge pour former un groupe homogène ont été inclus dans cette étude descriptive, monocentrique, transversale, prospective et comparative. Tous ont bénéficié des 3 examens IRM comprenant la séquence SRM-^{1}H aux heures prédéfinies sur une IRM-3T.

Nos résultats ont mis en évidences des variations significatives dans l'ensemble des structures étudiées, principalement entre l'IRM1 (07h30) et l'IRM2 (13h30), et entre l'IRM1 et l'IRM3 (18h00). Les zones présentant les variations les plus significatives ($p < 0,01$) ont été les noyaux gris centraux, le CCP et le CI. Les métabolites ont tous été concernés par des variations significatives ; dans une moindre mesure pour le lactate confirmant que ce tampon énergétique est relativement stable en conditions physiologiques. L'analyse comparative selon le sexe des sujets a retrouvé des différences significatives dans plusieurs régions corticales et au niveau de la SB postérieure/pariétale du corps calleux. Par ailleurs, la modélisation mathématique « sinusoïdale » est apparue comme la plus convaincante en rendant compte, via les simulations numériques, des variations de concentrations métaboliques compatibles avec la viabilité biologique connue. Elle a confirmé que le lactate ne fluctue pas dans la journée, mais présente des variations différentes suivant certaines régions. Enfin, ces résultats remettent en perspective notre travail clinique sur les TOC en apportant des critiques sur les horaires choisis pour les IRM, et en suggérant la place du lactate dans le circuit neurologique pathophysiologique connu de cette pathologie.

Ce travail a donc mis en évidence une variabilité globale du métabolisme cérébral au cours de la journée. Il remet en question les résultats des études précédentes qui auraient utilisé des horaires différents dans et entre les groupes de sujets étudiés. Pour l'avenir, la mise en place d'un protocole horaire plus rigoureux sera indispensable dans le cadre des études en SRM-^{1}H. Enfin, l'on peut supposer que le métabolisme cérébral pourrait suivre une variabilité circadienne modélisable grâce aux outils mathématiques, ouvrant un champ de perspectives passionnant pour de futures études plus poussées.

Mots clés : Spectroscopie par Résonance Magnétique du Proton ; Chronobiologie ; Imagerie par Résonance Magnétique ; Circadien ; Neuroimagerie ; TOC

Diurnal variations in brain metabolite concentrations in Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and its clinical applications

Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) is a Magnetic Resonance Imaging (MRI) technique allowing a non-invasive and non-radiative study of the neurophysiology and neurobiochemistry of human body tissues. Nowadays, proton MRS (^{1}H-MRS) is used routinely, particularly in brain tumor imaging tests, but also in neuroimaging studies exploring the cerebral metabolism of neurological or psychiatric conditions. Currently, ^{1}H-MRS is scheduled without taking into account the time at which the examination is performed. But to date, we cannot assert if the concentrations of brain metabolites are stable over 24 hours. We know that the human body is subject to circadian rhythmicity leading to global changes including, among others, hormonal secretions (TSH, cortisol, melatonin, carbohydrate metabolism), body temperature, blood pressure.

The main objective was to study, in a population of healthy subjects, diurnal variations in the concentration of brain metabolites (NAA, Cho, Cr and lactate) in ^{1}H-MRS, in several regions of interest : caudate nucleus (CN), putamen, thalamus, anterior cingulate cortex (ACC) and posterior (PCC), insular cortex (IC), white matter (WM) of the anterior / frontal portion of the corpus callosum radiation and posterior / parietal portion of the corpus callosum radiation, at 3 "critical" times of the day : 7:30 a.m., 1:30 p.m. and 6:00 p.m. In addition, we compared the metabolic concentrations in each cerebral region according to the sex of the subjects. We looked for a modeling of these variations using the mathematical tools. Finally, we discussed the results of our clinical study on patients with severe Obsessive-Compulsive Disorder (OCD).

30 healthy subjects selected in terms of age to be homogeneous were included in this descriptive, monocentric, transverse, prospective and comparative study. All of them benefited from three MRI examinations including the ^{1}H-MRS sequence at the defined hours on an 3T MRI.

Our results revealed significant variations in all the structures studied, mainly between MRI1 (7:30 a.m.) and MRI2 (1:30 p.m.), and between MRI1 and MRI3 (6:00 p.m.). Areas with the most significant changes ($p < 0.01$) were basal ganglia, CCP and CI. Metabolites have all shown significant variations; to a lesser extent for lactate confirming that this energy buffer is stable under physiological conditions. The comparative analysis by sex of the subjects found significant differences in the CCA, CCP, NC, putamen and posterior / parietal SB of the corpus callosum. In addition, "sinusoidal" mathematical modeling appeared to be the most confident as numerical simulations, remained consistent with biological viability. It confirmed that lactate does not fluctuate during the day, but varies from one region to another suggesting functional pathway involvement and potential usefulness for clinical monitoring. Finally, we discussed again our clinical study on OCD considering the schedules chosen for MRI examinations and the potential role of lactate in the neuropathophysiological network of OCD.

This work has shown that cerebral metabolism has significant variations during the day. The results of previous studies must be reconsidered if they used different schedules in and/or between the groups of subjects studied. In the future, the ^{1}H-MRS studies will need a more rigorous protocol on the time of MRI examinations. Finally, these results suggest that cerebral metabolism may follow a circadian variability that can be modeled using mathematical tools. This opens a field of exciting opportunities for extensive investigations, with more measurement points on 24 hours and biological or even genetic correlations.

Key words: Proton magnetic resonance spectroscopy; Chronobiology; Magnetic resonance imaging; Circadian; neuroimaging; OCD

RESUME

La SRM du proton (SRM-^{1}H) est une technique d'imagerie métabolique de plus en plus utilisée en routine clinique (tumeurs cérébrales), mais aussi dans les études de neuroimagerie explorant le métabolisme cérébral des pathologies neurologiques ou psychiatriques (notamment les Troubles Obsessionnels Compulsifs TOC). Actuellement, les séquences SRM-^{1}H sont réalisées à un temps donné, sans prise en compte de l'horaire auquel l'examen est réalisé. Or, à ce jour, nous ne pouvons pas affirmer que les concentrations de métabolites cérébraux sont stables sur 24h. Par ailleurs, nous savons que le corps humain est soumis à une rythmicité circadienne entraînant des modifications globales (sécrétions hormonales, température corporelle, tension artérielle, notamment).
L'objectif principal de ce travail était d'étudier, sur une population de sujets sains, les variations diurnes des mesures de concentration des métabolites cérébraux (NAA, Cho, Cr et lactate) en SRM-^{1}H, dans plusieurs régions d'intérêts : noyau caudé (NC), putamen, thalamus, cortex cingulaire antérieur (CCA) et postérieur (CCP), cortex insulaire (CI), substance blanche (SB) de la portion antérieure/frontale des radiations du corps calleux et de la portion postérieure/pariétale des radiations du corps calleux, et ce sur 3 périodes « critiques » de la journée au niveau du rythme circadien humain : 7h30, 13h30 et 18h00. Par ailleurs, nous avons comparé les concentrations de métaboliques dans chaque région cérébrale en fonction du sexe des sujets. Nous avons cherché une possible modélisation mathématique de ces variations. Enfin, à la lumière des résultats, nous avons rediscuté notre étude clinique sur les patients TOC sévères.

30 sujets sains sélectionnés sur l'âge pour former un groupe homogène ont été inclus dans cette étude descriptive, monocentrique, transversale, prospective et comparative. Tous ont bénéficié des 3 examens IRM comprenant la séquence SRM-^{1}H aux heures prédéfinies sur une IRM-3T.

Nos résultats ont mis en évidences des variations significatives dans l'ensemble des structures étudiées, principalement entre l'IRM1 (07h30) et l'IRM2 (13h30), et entre l'IRM1 et l'IRM3 (18h00). Les zones présentant les variations les plus significatives ($p < 0,01$) ont été les noyaux gris centraux, le CCP et le CI. Les métabolites ont tous été concernés par des variations significatives ; dans une moindre mesure pour le lactate confirmant que ce tampon énergétique est relativement stable en conditions physiologiques. L'analyse comparative selon le sexe des sujets a retrouvé des différences significatives dans plusieurs régions corticales et au niveau de la SB postérieure/pariétale du corps calleux. Par ailleurs, la modélisation mathématique « sinusoïdale » est apparue comme la plus convaincante en rendant compte, via les simulations numériques, des variations de concentrations métaboliques compatibles avec la viabilité biologique connue. Elle a confirmé que le lactate ne fluctue pas dans la journée, mais présente des variations différentes suivant certaines régions. Enfin, ces résultats remettent en perspective notre travail clinique sur les TOC en apportant des critiques sur les horaires choisis pour les IRM, et en suggérant la place du lactate dans le circuit neurologique pathophysiologique connu de cette pathologie.

Ce travail a donc mis en évidence une variabilité globale du métabolisme cérébral au cours de la journée. Il remet en question les résultats des études précédentes qui auraient utilisé des horaires différents dans et entre les groupes de sujets étudiés. Pour l'avenir, la mise en place d'un protocole horaire plus rigoureux sera indispensable dans le cadre des études en SRM-^{1}H. Enfin, l'on peut supposer que le métabolisme cérébral pourrait suivre une variabilité circadienne modélisable grâce aux outils mathématiques, ouvrant un champ de perspectives passionnant pour de futures études plus poussées.

Mots clés : Spectroscopie par Résonance Magnétique du Proton ; Chronobiologie ; Imagerie par Résonance Magnétique ; Circadien ; Neuroimagerie ; TOC