

RAPPORT SCIENTIFIQUE DE FIN D'ETUDE

Etude en neuropsychologie, imagerie fonctionnelle et pharmacologie des effets cognitifs chez l'enfant épileptique traité par le topiramate ou le clobazam

Promoteur INSERM (n° C08-01)	N° EudraCT 2008-004402-13
Investigateur principal : Catherine CHIRON, Inserm U1129 (ex U663)	
Afssaps (n° A81197-70) : 19/01/2009	CPP (n° 08-025) : 17/03/2009

Amendement 1 (ajout d'un investigateur, Sebastian RODRIGO) : 01/2010
Amendement 2 (ajout d'un investigateur, David GERMANAUD) : 01/2011
Amendement 3 et CPP (modification du protocole : Mémomix) : 06/2011
Amendement 4 (diminution du nombre de sujets) : 05/2012
Fin d'étude : 30/09/2014
Rapport : 27/09/2014

Ce projet multidisciplinaire a été coordonné par Catherine CHIRON dans l'U1129 (ex U663) de l'Inserm/Université Paris Descartes/CEA. Les examens neuropsychologiques ont été réalisés par Dorothee LEUNEN sous la direction de Isabelle JAMBAQUE et Nathalie ANGEARD, les examens d'imagerie par Sebastian RODRIGO pour les patients et David GERMANAUD pour les contrôles, sous la direction de Lucie HERTZ-PANNIER et Marion NOULHIANE, les examens de pharmacologie par Stéphanie CHHUN et Marwa OUNISSI sous la direction de Vincent JULLIEN.

Ce projet a fait l'objet, dans l'U1129, d'une partie de la thèse de Neurosciences de David GERMANAUD (soutenue en octobre 2013), des mémoires de Mastère 2 de Clara MOREAU (juin 2014), Roselyne CHAUVIN (juin 2014) et Anna MAHEUX (aout 2015), sous la direction de Lucie HERTZ-PANNIER et Marion NOULHIANE (CEA, U1129), avec la participation de Victor DELATTRE (Ingénieur CEA-U1129), Augustin DUVAL (stagiaire CEA-U1129) et reposait pour partie sur les travaux antérieurs de Marie HULLY (Mastère 2, aout 2008).

1. Protocole

a. Résumé du projet soumis en 2009

L'objectif du projet est d'étudier les effets adverses cognitifs de deux médicaments anti-épileptiques chez l'enfant, le topiramate (TPM) et le clobazam (CLB), par une approche conjointe de neuropsychologie, d'imagerie cérébrale et de pharmacologie clinique. Ces effets adverses sont encore très peu documentés à cet âge ; chez l'adulte ils affectent principalement la fluence verbale pour le TPM et la mémoire à long terme pour le CBZ, avec un effet dose-dépendant. La population de l'étude (monocentrique) inclura deux groupes d'enfants âgés de 7 à 17 ans, (1) des patients avec une épilepsie focale traités par TPM (n=20) ou CLB (n=20) et vus chacun deux fois à 3 mois d'intervalle, avec et sans le médicament (avant l'introduction ou après l'arrêt) et (2) des enfants témoins (20+20).

L'évaluation comportera pour chaque session (1) une évaluation neuropsychologique, (2) un examen en IRM anatomique (une fois) et fonctionnelle (IRMf) avec, pour le TPM une tâche de fluence verbale silencieuse [génération de mots par catégories et génération de phrases, tâche déjà disponible dans l'U1129] et une tâche originale de mémoire de travail (voir b. et Fig 1) et, pour le CLB une tâche de mémoire épisodique [encodage de scènes visuelles, tâche déjà disponible dans l'U1129], (3) un dosage du médicament et un prélèvement pour étude pharmacogénétique des polymorphismes du CYP2C19, de la Pgp et du récepteur GABA-A (une fois). L'objectif principal sera de décrire et suivre l'évolution d'éventuelles perturbations de la fluence verbale sous TPM ou de la mémoire épisodique

sous CLB chez l'enfant épileptique et les objectifs secondaires (1) d'étudier les corrélats anatomo-fonctionnels de ces troubles par l'IRMf et le DTI, (2) de tester l'hypothèse que les troubles de la fluence verbale observés en pratique clinique avec le TPM reflètent en réalité une atteinte globale des fonctions exécutives et non un trouble langagier pur, et (3) d'évaluer l'influence de l'exposition systémique au TPM et CLB (par dosage de la concentration plasmatique) et des polymorphismes génétiques liés au TPM et CLB dans l'apparition des troubles cognitifs.

b. Détail de la tâche de mémoire de travail en IRMf pour le TPM

Dans son mastère 2, Marie Hully avait mis au point un paradigme de mémoire de travail en vue d'explorer par IRMf des enfants sous TPM et l'avait validé sur le plan comportemental chez 34 enfants contrôles de 7 à 17 ans et en IRMf chez 12 pilotes adultes. Ci-dessous le résumé du mastère et en Fig1 le paradigme.

Mastère 2, Marie HULLY, aout 2008, U663, direction L.Hertz-Pannier et C.Chiron

Les effets indésirables cognitifs des médicaments antiépileptiques, susceptibles d'affecter les capacités d'apprentissage, sont une préoccupation majeure en pédiatrie. Ce projet porte sur l'étude des effets cognitifs indésirables du topiramate, dont la prescription est relativement courante chez l'enfant épileptique. Des effets sur la fluence verbale et plus largement sur les fonctions exécutives –dont la mémoire de travail– sont rapportés chez l'adulte avec ce médicament. Chez l'enfant, il existe peu de données à ce jour. L'objectif de notre projet est donc d'étudier longitudinalement chez l'enfant épileptique, en IRM fonctionnelle et en neuropsychologie, l'effet dose de ce médicament sur la fluence verbale et la mémoire de travail. Pour ce faire il nous a fallu au cours de cette année de Master 2, adapter, implémenter et valider un paradigme d'étude de la mémoire de travail –en comportemental auprès de 34 enfants sains (7-16 ans) et en IRMf auprès de 12 pilotes adultes. Ce paradigme, adapté à partir de l'étude de Crone et al (PNAS 2006), étudie la manipulation mentale vs le maintien seul des informations en mémoire de travail. Notre adaptation du paradigme permet en outre d'isoler une composante de flexibilité mentale – autre fonction exécutive donc d'intérêt dans le cadre de notre projet.

En comportemental, nous avons comme attendu trouvé un effet significatif de l'âge sur les performances (taux de réussite et temps de réaction) des sujets, et quel que soit l'âge un effet significatif de la manipulation vs le maintien seul (taux de réussite moins élevés et temps de réaction plus longs, car tâche de manipulation plus difficile). Concernant la flexibilité mentale, un effet significatif dans la tâche de maintien seul a été trouvé pour les enfants les plus jeunes (temps de réaction) et les adultes (taux de réussite et temps de réaction), en accord avec la littérature.

L'étude en IRMf a d'une part reproduit les résultats obtenus par Crone et al sur la manipulation vs le maintien, montrant des activations dorsolatérales préfrontales et pariétales; d'autre part cette étude a également mis en évidence des "activations" préfrontales et pariétales lors du contraste explorant la flexibilité mentale.

c. Modification du protocole en 2011

En raison de l'échec des deux premiers examens d'imagerie, nous avons mené des compléments d'exploration en modalité comportementale (hors imageur) chez des sujets potentiellement incluables, qui nous ont permis d'identifier 3 difficultés dans le volet IRMf et d'y remédier, grâce à plusieurs réunions de travail multidisciplinaires au sein de l'U1129:

- l'épreuve de mémoire de travail TPM atteignait un niveau de difficulté trop important dans les conditions expérimentales de l'imageur pour les patients les moins performants : des taux d'erreur ou de réponse au hasard trop élevés étaient prévisibles. Nous l'avons remplacée par le paradigme de Sternberg (épreuve de mémoire de travail/mémoire à court terme) plus facile, dont la conception, la mise en place et la validation chez des enfants avec difficultés cognitives a été un des éléments de la thèse de neurosciences de David GERMANAUD (ci-dessous le résumé de la thèse et nouveau paradigme en Fig 2).

- la modalité silencieuse de réalisation des deux épreuves de langage ne permettait pas de contrôler la production effective du sujet et donc de s'assurer de la réalisation de la tâche ou de corrélérer les résultats à la performance. Nous l'avons remplacée par une réponse orale.

- la durée de passation totale de 45 minutes était trop courte pour les sujets avec difficultés cognitives ou ceux moins à l'aise dans les conditions expérimentales de l'imageur : des acquisitions tronquées étaient à redouter. Nous avons donc augmenté la durée totale de la passation en ajoutant une seconde session de 45 minutes (le même jour que la première mais séparée par une heure de détente).

En plus d'améliorer la faisabilité des tâches IRMf, cette augmentation de durée nous a aussi permis de faire un protocole IRMf unique pour les patients TPM et CLB, en couplant l'exploration de la mémoire à court terme et de la mémoire à long terme chez tous les patients (« Mémomix », Fig 2) et en ajoutant une acquisition passive d'IRMf de repos (cette méthodologie n'était pas encore accessible chez l'enfant lors du dépôt initial en 2009). Cela représentait deux gains significatifs d'informations pour les sujets : explorer dans le même temps expérimental la corrélation entre fonctionnement mnésique à court et long terme qui sont deux systèmes interdépendants et très probablement impliqués ensemble pour les deux médicaments, et accéder à la connectivité fonctionnelle de repos.

Thèse de Neurosciences, David GERMANAUD, oct. 2013, U1129-CEA, direction L.Hertz-Pannier

"Corrélat anatomo-fonctionnels de l'insuffisance de croissance cérébrale : de l'étude clinique de microcéphalies primitives sévères aux développements méthodologiques en neuroimagerie."

Un adulte porteur de microcéphalie primitive sévère peut avoir le volume cérébral d'un enfant sain âgé de 1 an. La constitution de groupes génétiquement homogènes de patients permet d'étudier le phénotype spécifique de ces maladies et la façon dont la réduction de volume s'installe et modifie l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau. Dans ce travail nous avons :

1) raffiné le spectre phénotypique clinique, radiologique et neuropsychologique associé aux mutations de PQBP1 au sein de la série française des porteurs de maladie de Renpenning ;

2) développé de nouveaux outils d'analyse de la gyration corticale afin d'explorer la relation allométrique entre volume cérébral et complexité gyrale en population générale et dans 3 groupes de microcéphalies (ASPM, PQBP1 et SAF), permettant une refonte de la notion controversée de simplification gyrale ;

3) initié le développement d'un modèle de cinétique de croissance et d'une épreuve de mémoire mixte (court et long terme) en IRM fonctionnelle afin d'établir de nouveaux endophénotypes en cas de microcéphalie ou de déficience intellectuelle.

A l'interface entre clinique et neuroimagerie, ce travail multidisciplinaire espère contribuer à une meilleure compréhension des conséquences de l'insuffisance de croissance cérébrale au bénéfice de la prise en charge des patients.

d. Inclusions

Du fait de la durée d'élaboration et d'implémentation de ce nouveau protocole d'imagerie, la durée d'inclusion des sujets s'est trouvée réduite de moitié. De plus, le recrutement des patients épileptiques s'est heurté à la difficulté de trouver des enfants suffisamment stables sur le plan de la fréquence des crises entre les deux examens et, pour le CLB, au fait que depuis 2009 plusieurs antiépileptiques nouveaux ont été mis sur le marché qui sont aussi efficaces et mieux tolérés que le Clobazam sur le plan cognitif, ce qui réduit significativement son utilisation. Dans l'amendement de 2012, il a donc été convenu que nous incluions au moins 30 contrôles et si possible 15 patients TPM, tandis que les éventuels patients CLB feraient l'objet d'une analyse individuelle.

A la fin de l'étude, nous avons inclus 48 enfants au total, dont 37 enfants sains et 11 patients TPM, mais aucun patient CLB (2 n'ont pu être inclus car ils avaient 6 ans 10 mois et ne pouvaient attendre d'avoir 7 ans pour débiter le traitement). Aucun n'a été inclus à tort et il n'y a eu aucun effet indésirable. Les données des 11 patients ont été analysables et de 31 contrôles (les autres ont trop bougé ou n'ont pas pu réaliser la tâche).

Caractéristiques des sujets contrôles : 18 filles/13 garçons, âge moyen 11,7 ans , 30 droitiers/1 gaucher. Caractéristiques des patients TPM : 10 filles/1 garçon, âge moyen 11,4 ans ; 10 droitiers/1 gaucher.

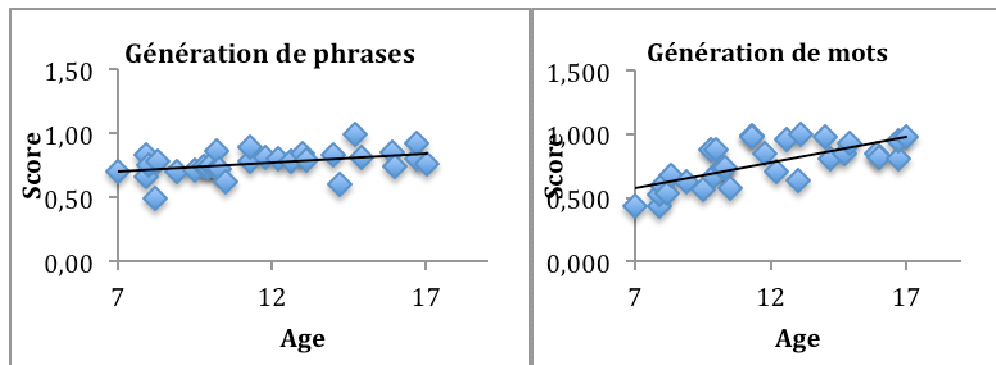
2. Résultats neuropsychologiques

a. Bilan neuropsychologique

- Latéralité : épreuve de préférence manuelle (De Agostini et Dellatolas, 1988)
- Raisonnement : CPM Raven (Raven 1998)
- Langage : Fluence catégorielle « animaux » et phonologique « lettre P »
Dénomination (Jambaque et Dellatolas, 2000)
- Mémoire à court terme : Empan chiffres endroit (CMS) (Cohen, 2001)
Empan spatial endroit (Corsi)
- Mémoire de travail : Empan de chiffres envers
Corsi envers
- Mémoire à long terme : Mots couplés (CMS)
Test des 24 figures de Signoret (Signoret, 1991)
- Attention/ Flexibilité : Séquences (CMS)
Test de Wisconsin-64 (Heaton, 2002)

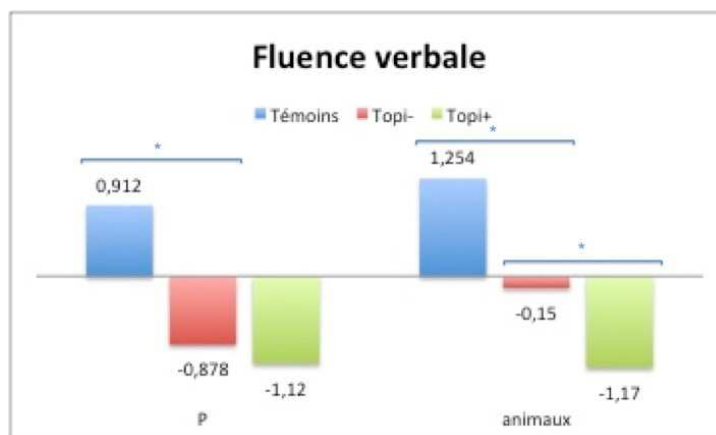
b. Résultats des enfants contrôles

La tâche de fluence verbale montrait une augmentation linéaire de la production verbale en fonction de l'âge, en accord avec la littérature. La génération de phrase montrait un effet plafond, avec une très bonne performance dès le plus jeune âge, effet souhaité pour atteindre une grande robustesse de la tâche.



c. Résultats des patients TPM

Comme attendu, on observait une réduction de la production verbale chez les sujets sous TPM, en comparaison des performances sans TPM, et des performances des sujets contrôles.



3. Résultats de l'IRM fonctionnelle de langage (Figures 3)

Anna MAHEUX, Poster JFR (Journées françaises de radiologie), octobre 2015 (soumis en mars)
Peut-on étudier le langage en IRMf « à voix haute » chez l'enfant ? Intérêt pour l'étude des troubles du langage dans l'épilepsie.

Objectifs : En vue d'une étude des troubles de la fluence verbale sous Topiramate chez des enfants épileptiques, tester la faisabilité d'une tâche de production verbale «à voix haute » en IRMf, chez des enfants sains, et en extraire les corrélats anatomo-fonctionnels en contrôlant la performance.

Matériel et méthodes : IRMf à 3T, Génération de phrases à voix haute, enfants sains (n=31, 7-17ans, 30 droitiers). Blocs de 20s comparés au repos. Enregistrement et traitement des réponses vocales, correction des artefacts de mouvements et calcul des cartes d'activation avec et sans prise en compte de la performance.

Résultats : Chez les enfants sains, la performance augmente avec l'âge. Activation du réseau périsylvien (Broca, Wernicke), et des cortex auditifs primaires, moteur et de la pré-SMA, de façon bilatérale, en rapport avec la parole. Dominance G : n = 20, D : n= 4, Bilatérale ou incertaine : n = 7. L'effet du Topiramate chez les enfants épileptiques (n=12) sera analysé d'ici octobre 2015.

Conclusion : La faisabilité d'une étude du langage en IRMf à voix haute dépend d'une correction soigneuse de mouvements. La proportion de dominances bilatérales semble élevée par rapport aux données de production silencieuse.

Anna MAHEUX, Mastère 2 (soutenance aout 2015), direction Lucie Hertz-Pannier

Alors que chez l'adulte, les effets secondaires du Topiramate sur les fonctions exécutives et le langage commencent à être bien connues, chez l'enfant, il existe encore peu de données.

L'objectif de cette étude était d'explorer les corrélats anatomo-fonctionnels des troubles de la fluence verbale dans une population pédiatriques d'enfants épileptiques traités par Topiramate. Cela exigeait au préalable de tester la validité du protocole d'étude du langage en IRMf « à voix haute » chez l'enfant sain, d'en définir les spécificités en termes d'activations cérébrales, de latéralisation hémisphérique, et d'en optimiser la méthodologie de traitement des images et d'intégration de la performance réelle de chaque sujet dans l'analyse.

31 enfants sains de 7 à 17 ans ont eu une évaluation neuropsychologique ainsi qu'une IRM anatomique et fonctionnelle d'activation (paradigme en blocs), avec deux tâches de production verbale réalisées à voix haute dans l'IRM (une tâche de génération de phrases et une tâche de génération de mots) ; l'ensemble des réponses verbales était enregistrée. 11 enfants épileptiques âgés de 7 à 15 ans ont passé le même protocole d'étude mais chaque patient était évalué deux fois, avec et sans traitement. L'analyse des images fonctionnelles (SPM8) a été réalisée de façon classique puis en intégrant la performance réelle de chaque sujet selon un dessin évènementiel. Ces analyses ont permis de mettre en évidence un réseau de langage bilatéral et étendu comprenant les aires de Broca, de Wernicke, le cortex moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire, le gyrus de Heschl, le cervelet, le tronc cérébral. Les patients traités par Topiramate avaient des troubles de la fluence verbale significatifs en fluence animaux et lors des tâches réalisées en IRMf ($p < 0,05$). Les comparaisons de groupe entre TPM- et TPM+ retrouvaient quelques différences significatives dans le DMN et le cortex moteur primaire gauche. L'intégration de la performance réelle dans le modèle d'analyse n'améliorait que très peu la qualité des cartes d'activation ; une optimisation du design d'étude (détermination d'une quantité minimale rythmée de production verbale) serait intéressante.

4. Résultats de l'IRM fonctionnelle de mémoire (Mémomix)

L'analyse de ce protocole qui mixe deux paradigmes en un seul (mémoire à court terme et à long terme) pose de nombreux problèmes méthodologiques qui n'ont pas encore été complètement résolus dans la littérature. Nous avons d'abord travaillé sur les données des enfants contrôles. Les analyses des patients épileptiques sont encore en cours.

a. Correction des artefacts de mouvement liés à la réponse orale

Delattre V, Phlypo R, Noulhiane M, Hertz-Pannier L, Germanaud D

Poster ESMRBB, Germany, sep2015 (joint, annexe 1)

Dealing with movement artifact correction in overt verbal response fMRI in children: scrubbing compared to other strategies.

Introduction: In functional MRI, the response modality, which often has to be either manual or with covert verbal responses increases task complexity in young children or with cognitive/behavioral disabilities. Promising overt verbal response designs [Palmer] raise the challenge of controlling both movements and response-induced field disturbances artifacts. An artifact correction procedure based on ROI dependent model of the artifact was shown efficient but proved heavy to implement [Gopinath]. Here we compare the BOLD signal modeling of an event-related short-term memory task [Tie] in children after extensive movement correction and either regression of the remaining response-coincident artifact or withdrawal of the corrupted volume (scrubbing).

Subjects and method: 31 healthy children (7-17yo) performed a visual Sternberg task with two memory loads [Rypma] and an overt verbal response. MRI procedure counted 96 10s or 13s trials with 10s jittered inter-trials, imaged with 3mm isotropic EPI volumes every 2.4s (TR) on a 3T scanner. Slice timing and spatial realignment were performed jointly with the Nipy fMRIRalign4d function. Other preprocessing steps were done with SPM8. Remaining movement-corrupted volumes were tagged for regression using ART. First level analysis was performed with a 3 events hemodynamic model of the task (Encoding, Storage and Probing) as variables of interest, and either ART generated movement regressors alone (*ref*), *ref* plus their derivative and square and ventricles, white matter and skull surroundings signals (*allreg*), *ref* plus a model of the response-coincident artifact (*doublepeak*), or *ref* plus a regressor of the response-coincident volume (*Ivolout*) as variables of non interest[Birn]. Signal time course, area under absolute curve (AUC) and R were computed for all four trials in regions of interest (ROI) where the response-coincident artifact was shown either prominent or not such as

$$R(t) = 1/n \sum_{i \in ROI} s(i) * \frac{AUC(i, t) - AUC(i, ref)}{AUC(i, t) + AUC(i, ref)}$$

t = trial, i=ROI, s= sign expected AUC variation, n is the number of ROIs

Results: The regression of the modeled artifact performed poorly in regions with artifacts and caused a small signal loss in regions without. The use of all regressors removed the artifact as well as the signal of interest. Scrubbing performed well in artifactual regions without changing the signal in others.

Discussion: Too many regressors are detrimental to the signal whereas the regression of a modeled artifact is inefficient due to the variations in timing and shape of the artifact across ROIs. The scrubbing procedure reduces statistical power but proves to be the best trade-off between loss of activation signal and artifact regression.

b. Effet de la charge (3 ou 6 items, cf Fig 2), de l'âge et de la familiarité (Figures 4)

Clara MOREAU, Mastère 2 (soutenance juin 2014), U1129-CEA, direction M.Noulhiane, L Hertz-Pannier

Etude développementale de l'effet de la charge, de l'âge et de la familiarité dans une tâche de Sternberg en IRMf.

Les connaissances sur les bases neurales sous-tendant les systèmes mnésiques s'enrichissent de jour en jour mais ne sont pour le moins parvenues à rendre fluide cette fonction cognitive si complexe. Les nombreuses subdivisions effectuées au travers de la modulation de certains paramètres (tels le type d'information à encoder, la durée de stockage, ou encore la manière dont est effectuée la récupération) ont cependant permis d'éclaircir certains aspects de la mémoire. Nous nous sommes ici intéressés au système mnésique à court terme par le biais d'un paradigme de type Sternberg (récupération old/new) au sein duquel a été effectuée une modulation de la charge d'items visuels à retenir (3 versus 6). Cette étude fut menée chez 31 sujets sains en IRMf dans une perspective développementale afin d'étudier l'évolution des réseaux recrutés dans cette tâche entre deux groupes d'âges ([7-11] & [11-17]). Des analyses supplémentaires portant sur les décours temporels des profils d'activité des régions étudiées ont par ailleurs été effectuées. Nos résultats ont montré des performances comportementales similaires quel que soit l'âge mais des différences en terme de structures cérébrales recrutées (Fig.4A). Les plus jeunes ont sollicité de manière plus importante le gyrus parahippocampique, le gyrus frontal moyen, et le cortex cingulaire antérieur, et ce en comparaison au groupe des plus âgés (qui a recruté spécifiquement le cuneus et le gyrus frontal médian, $p < 0.05$). Concernant l'effet de la charge, ici aussi les données comportementales ont mis en évidence un impact minime de ce dernier sur les performances à la tâche de Sternberg, mais des différences significatives en terme de recrutement de structures cérébrales ($p < 0.00001$). La charge haute a en effet nécessité une mobilisation plus importante du gyrus fusiforme et du gyrus occipital que la charge basse. Il fut par ailleurs intéressant de constater un ensemble de structures cérébrales montrant un profil de « désactivation » (gyrus angulaire et cortex fronto-médian), et ce quelle que soit la charge pendant la période de récupération. Pour finir, les items déjà-vus ont sollicité durant cette phase, une mobilisation plus importante ($p < 0.0001$) du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et du gyrus fusiforme, et ce en particulier pour les items encodés dans le contexte d'une charge basse (Fig.4B). Ces résultats ont ainsi montré l'impact de la charge et de la familiarité, sur les réseaux de structures cérébrales recrutées, mettant en avant la complexité des systèmes mnésiques, et leur plasticité pour ce qui est de leur évolution avec l'âge, ouvrant de nombreuses portes pour des recherches futures.

5. Résultats de l'IRM fonctionnelle de repos

Nous avons d'abord travaillé sur les données des enfants contrôles. Les analyses des patients épileptiques sont encore en cours.

a. Maturation de la connectivité du circuit mnésique temporo-mésial de l'enfance à l'adolescence

Roselyne CHAUVIN, Mastère 2 (soutenance juin 2014), U1129-CEA, direction M.Noulhiane
Maturation de la connectivité du circuit mnésique temporo-mésial de l'enfance à l'adolescence.

Le *resting state* ("état de repos") en IRMf est un outil récent d'intérêt pour étudier le développement cérébral. Dans le domaine de la mémoire, la connectivité chez l'enfant entre les structures sous-tendant la mémoire est mal connue. Ce travail propose une méthode d'étude des variations continues de la connectivité pendant le développement avec une approche anatomo-fonctionnelle.

L'étude est menée sur une cohorte d'enfants de 7 à 17 ans et propose l'analyse de la connectivité 1) au sein des structures temporo-mésiales (STM) définies par volumétrie manuelle et 2) avec d'autres régions impliquées dans une tâche de mémoire déclarative en IRMf. Les modifications avec l'âge de ces connectivités sont également approfondies. L'étude en deux phases commence par l'analyse des relations entre les STM stables ou modulées par l'âge puis s'étend aux régions de la tâche de mémoire déclarative afin d'étudier les relations à large échelle des STM, leur stabilité et leurs modifications avec l'âge.

Les résultats montrent la similitude de la connectivité avec la littérature de l'adulte. Cette connectivité change avec l'âge via une diminution des relations non directes au sein du circuit temporo-mésial de la mémoire et des relations avec les circuits corticaux démontrant une spécialisation des réseaux. Les afférences des voies ventrale et dorsale se spécialisent avec l'âge autant au niveau cortical qu'au sein des STM. La segmentation de l'hippocampe en tête-corps-queue montre des connectivités et une dynamique de maturation différentes entre ces sous parties ce qui confirme la spécialisation rostro-caudale lors du développement. Les STM forment un ensemble très connecté crucial dans le traitement de l'information et la mémorisation. La connectivité entre ces structures chez l'enfant reste encore largement à explorer et ces résultats ouvrent le champ à des études plus approfondies.

Roselyne Chauvin, Ronald Phlypo, Victor Delattre, David Germanaud, Gael Varoquaux, Catherine Chiron, Lucie Hertz-Pannier, Marion Noulhiane.
Poster Human Brain Mapping, June 2015, Hawaii (joint, annexe 2)
Connectivity Maturation of the Temporomesial Memory Circuit from Childhood to Teenage Age

b. La connectivité fonctionnelle en IRMf au repos est-elle modifiée par l'interposition de tâches cognitives entre les phases de repos ?

Victor Delattre, Roselyne Chauvin, David Germanaud, Ronald Phlypo, Lucie Hertz-Pannier, Marion Noulhiane.

Communication orale JFR 2015

La connectivité fonctionnelle en IRMf au repos est-elle modifiée par l'interposition de tâches cognitives entre les phases de repos ?

Objectif : L'IRMf au repos permet l'étude des réseaux cérébraux de la mémoire au niveau des structures temporo-mésiales (STM). L'objectif est de déterminer si l'interposition de tâches cognitives entre des phases de repos modifie la connectivité fonctionnelle des STM chez l'enfant.

Matériel et Méthodes : Acquisitions d'IRMf de repos à 3T chez des enfants sains (n = 31, 7-17 ans) : 3 Blocs de repos (BR) de 4 mn intercalés avec des tâches de mémoire ou de fluence verbale.

Après prétraitements et régression des nuisances, les BRs ont été comparés par log-vraisemblance et Analyses en Composantes Principales appliquées aux matrices de corrélations des STM afin de déterminer les différences entre BR pour chaque sujet et entre sujets pour chaque BR.

Résultats : Les BRs de chaque sujet n'étaient pas significativement différents ($p= 0,77$) alors que pour un même bloc, les matrices de corrélation étaient significativement différentes entre les sujets ($p<0,05$).

Conclusion : La variabilité entre BRs est inférieure à la variabilité entre sujets au sein d'un même bloc et à fortiori au sein de blocs différents. L'effet de l'interposition de tâches cognitives entre les blocs est donc marginal. Ceci permet de segmenter les acquisitions de repos tout en maintenant une durée d'acquisition suffisante pour l'analyse (12min).

6. Résultats de l'IRM anatomique

A ce jour, les données des enfants contrôles ont été analysées, dans le but d'être appliquées à des populations de patients pédiatriques, en premier lieu le syndrome d'alcoolisation fœtale. Elles sont actuellement en cours d'application aux patients épileptiques.

Duval, V. Delattre, D. Germanaud, L. Hertz-Pannier, M. Noulhiane.

Segmentation automatique hippocampo- amygdalienne dans la population pédiatrique : une application pour le syndrome d'alcoolisation fœtale.

Communication orale JFR 2015

L'Hippocampe (H) et l'Amygdale (A) sont susceptibles d'être affectés dans diverses pathologies développementales avec troubles mnésiques et/ou émotionnels, de socialisation, comme le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF). Peu d'outils de segmentation anatomique automatique de ces structures sont disponibles dans la population pédiatrique. L'objectif est de tester le logiciel SACHA-Segmentation Automatique du Complexe H et A (Chupin et al 2009) pour rechercher des anomalies A-H dans le SAF.

SACHA a été appliqué sur 13 IRM (1.5T) d'enfants SAF (âge : moy=12.30 ans) et 31 IRM (3T) d'enfants témoins (âge : moy=11.79 ans).

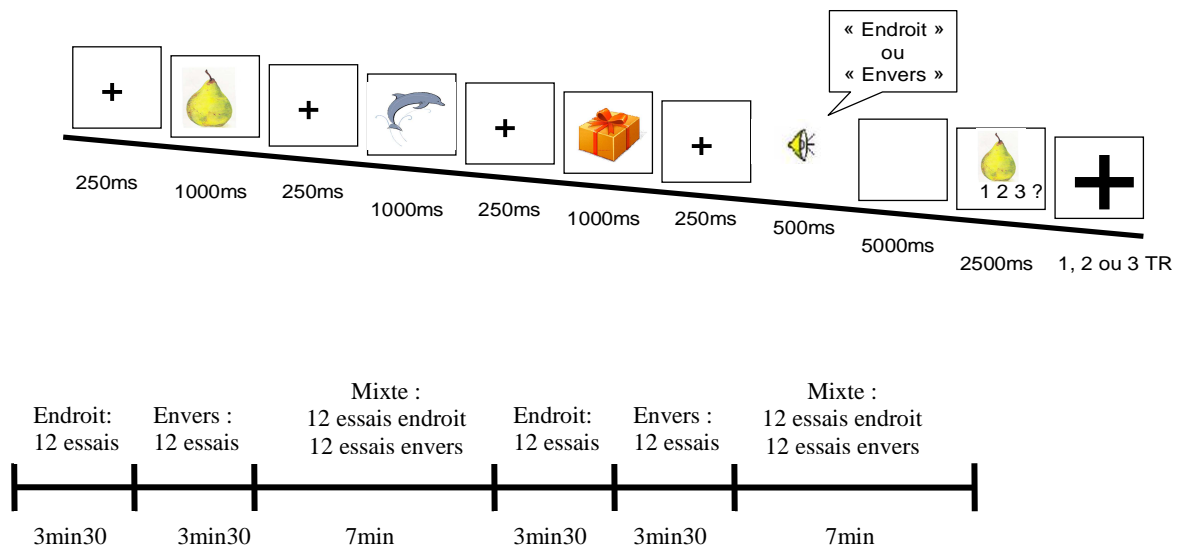
Les résultats de SACHA étaient anatomiquement cohérents. Pour l'Amygdale, une différence significative était observée entre les témoins ($A=1,40$ et $1,48\text{cm}^3$, à Gauche et à Droite, respectivement) et les SAF ($A=1,24$ et $1,26\text{cm}^3$) de façon bilatérale (%Différence: $D = [(V_{\text{sains}} - V_{\text{saf}}) / V_{\text{sains}}] * 100$, $D_{\text{Gauche}} = 11.69\%$, $p=0.06$; $D_{\text{Droite}} = 14.76\%$, $p<0.05$). En revanche, les volumes de l'Hippocampe des témoins ($H=2,72$ et $2,77\text{cm}^3$, à Gauche et à Droite, respectivement) et des SAF ($H=2,83$ et $2,80\text{cm}^3$) étaient comparables ($D_{\text{Gauche}} = -0.42\%$, NS ; $D_{\text{Droite}} = -0.11\%$, NS).

L'hypotrophie amygdalienne bilatérale chez les SAF renforce les données d'études antérieures. Ces résultats préliminaires permettent d'étendre l'utilisation de SACHA à d'autres pathologies développementales et classes d'âge.

7. Résultats pharmacologiques et pharmacogénétiques

Ils sont encore en cours à ce jour.

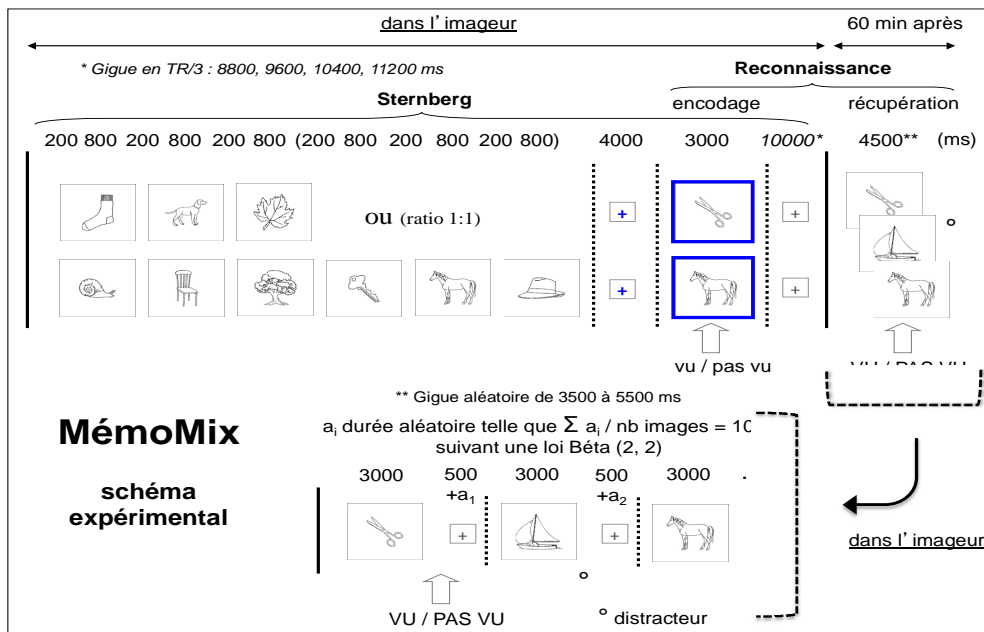
Figure 1 : Paradigme initial de la tâche de mémoire de travail en IRMf pour les patients TPM



Epreuve testant les fonctions exécutives sous leur aspect flexibilité, inhibition, capacité à passer d'une tâche à l'autre (« switch »), sera construite selon le paradigme de Crone, paradigme en évènementiel:

- on présentera une série de 3 images nommables, puis on demandera à l'enfant de se les répéter soit à l'endroit, soit à l'envers, puis on lui présentera une des images en lui demandant dans quelle position elle se trouvait dans le mode de rappel qu'il a effectué (devra appuyer sur le bouton 1, 2 ou 3)
- Ce paradigme sera appliqué selon diverses conditions :
 - Une série où il sera systématiquement demandé à l'enfant de se les remémorer à l'endroit
 - Puis une série où il sera demandé de les répéter toujours à l'envers
 - Puis une série « mixte » où le rappel se fera à l'endroit ou à l'envers de façon aléatoire
 - Enfin après cette série mixte on réalisera de nouveau une série de répétition à l'endroit

Figure 2 : Paradigme couplé Mémomix des tâches de mémoire à court et à long terme en IRMf



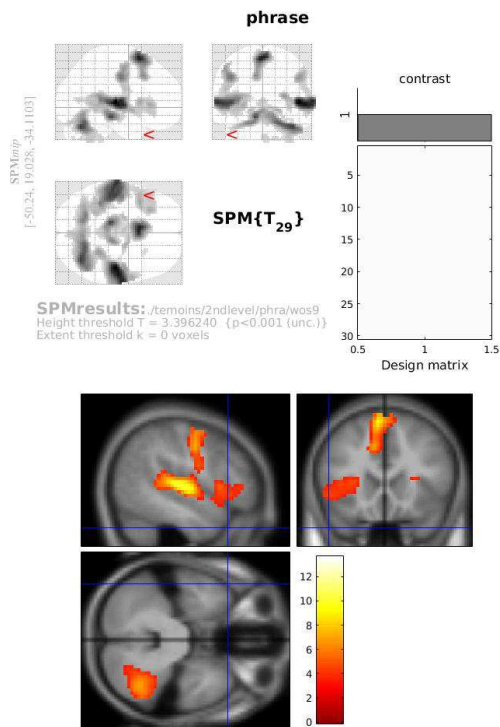
La tâche est préalablement apprise et répétée dans une IRM factice, pour familiarisation à la fois aux tâches et aux conditions de l'imageur, avec une série de 4 essais non réutilisés ultérieurement. Les consignes données au sujet sont :

- Sternberg : “regarde bien la série d'images puis quand je te montre l'image encadrée en bleu, dis moi vite si oui ou non tu viens de la voir”
- Reconnaissance : “pour chaque image que je te montre, dis moi vite si oui ou non tu l'as vue tout à l'heure”.

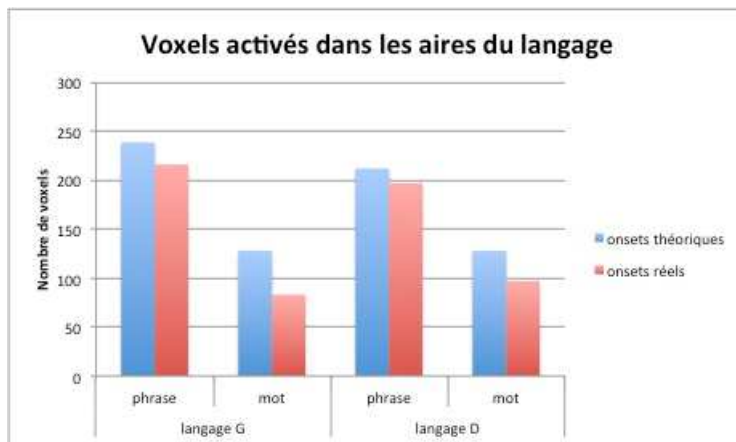
Les essais sont regroupés en petites séries < 5 min pour limiter fatigue, perte de concentration ou mouvement, soit 8 séries de 12 essais (4 min 18) pour la tâche de Sternberg et 4 séries de 48 présentations (4 min 30) pour la tâche de reconnaissance différée.

L'enregistrement de la réponse vocale explicite est réalisé à l'aide du système MR Confon (casque audio et micro IRM compatibles). L'analyse de l'enregistrement de la réponse vocale explicite est réalisée à l'aide du logiciel Audacity. Le signal est filtré pour améliorer le son (réponse dans le bruit de l'imageur). La qualité (oui ou non) et surtout la latence (ms) de la réponse sont mesurées, après recalage temporel, à partir du spectre du signal sonore.

Figures 3 : IRM fonctionnelle de langage



Analyse de groupe
Génération de phrase à voix haute, montrant le réseaux habituel du langage et témoignant de la bonne faisabilité de la tâche



La modélisation du signal en fonction de la production réelle des enfants enregistrée en ligne grâce à la réalisation de la tâche à haute voix (onsets réels) a permis d'affiner les cartes d'activation en diminuant le niveau de bruit. Toutefois comme le montre le graphe ci dessus, le nombre de voxels activés dans les régions d'intérêt (régions du langage) était également diminué. Le gain était donc amoindri.

Figures 4 : IRM fonctionnelle de mémoire – Tâche de Stenberg Mémoire

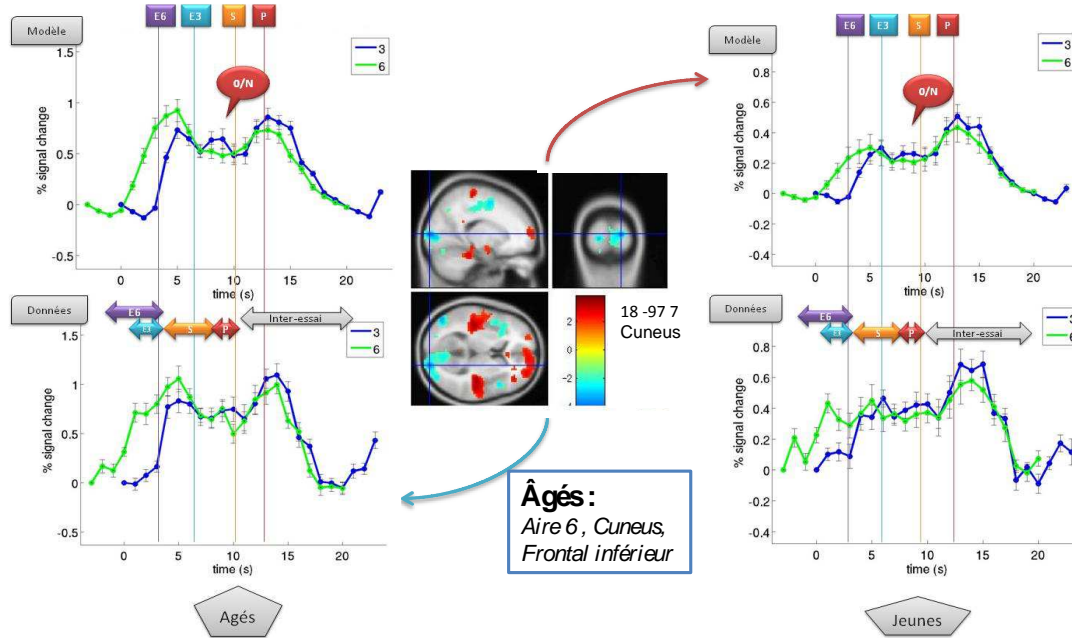


Fig4 A. Effet de l'âge. Cartes des régions activées et leurs décours temporels en fonction de l'analyse du signal hémodynamique sur l'effet de l'âge, enfants vs adolescents, à partir du modèle et des données selon les différentes conditions de la tâche : E3 et E6 : Encodage charges 3 et §, S : stockage et P : Réponse ($p < 0,05$).

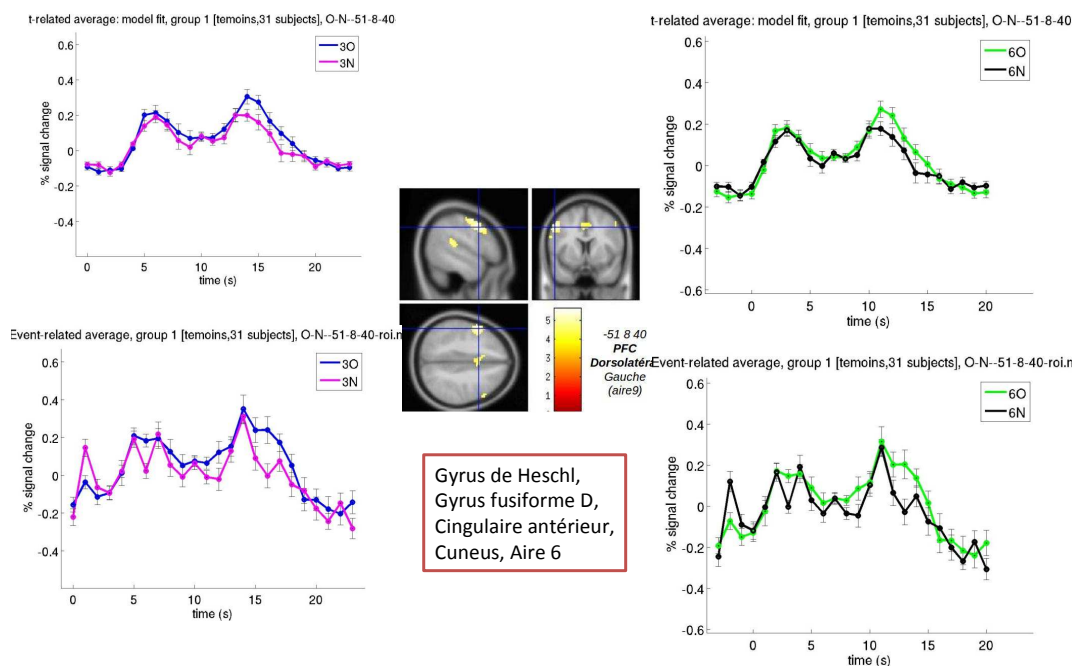


Fig.B. Effet de la familiarité. Cartes des régions activées et de leurs décours temporels en fonction de l'analyse du signal hémodynamique sur l'effet de familiarité (Old/New) à partir du modèle et des données selon les différentes conditions de la tâche : E3 et E6 : Encodage charges 3 et §, S : stockage et P : Réponse ($p < 10^{-4}$).