

COMMUNICATION

IRM dans les dystonies et dans le syndrome de Gilles de la Tourette

MOTS-CLÉS : DYSTONIE. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE. CRAMPE MUSCULAIRE. SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE. AFFECTIONS DES GANGLIONS DE LA BASE. CERVELET

MRI in patients with dystonias and Tourette syndrome

KEY-WORDS (Index medicus): DYSTONIA. MAGNETIC RESONANCE IMAGING. MUSCLE CRAMP. TOURETTE SYNDROME. BASAL GANGLIA DISEASES. CEREBELLUM

Marie VIDAILHET *, Stéphane LEHÉRICY **

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les récentes avancées en neuro-imagerie fonctionnelle et structurelle ont permis d'aborder avec les mêmes outils des affections aussi dissemblables que la dystonie et le syndrome de Gilles de la Tourette (GTS), qui sont toutes deux potentiellement, des maladies neuro-développementales. Dans la dystonie, des altérations fonctionnelles et structurelles des circuits ganglions de la base-cortex et cérébello-thalamo-cortical sous tendent la maladie, jouent un rôle dans l'émergence des symptômes (pénétrance), dans le mode d'expression clinique de la dystonie et participent, avec d'autres structures corticales, aux phénomènes de compensation. Dans le syndrome de Gilles de la Tourette, les symptômes sont également sous tendus par des dysfonctionnements de circuits différents, moteurs, associatifs ou limbiques et les données de connectivité fonctionnelle suggèrent une pathologie développementale.

* Maladies du Système Nerveux, Neuroradiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. — Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975- CNRS, UMR 7225, Paris.

** Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975 — CNRS, UMR 7225 — Centre de Neuro-Imagerie de Recherche — CENIR, ICM — Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris.

Tirés à part : Professeur Marie VIDAILHET, Neuroradiologie, Hôpital de la Salpêtrière, 91 Boulevard de l'Hôpital — 75013 Paris ; e-mail : marie.vidailhet@psl.aphp.fr

Article reçu et accepté le 15 avril 2013

SUMMARY

Recent developments in magnetic resonance imaging have provided further insights into the pathophysiology of movement disorders including dystonias and Tourette syndrome. Both structural and functional abnormalities have been described in dystonic patients, with a number of genotype-phenotype correlations. Interactions between the cerebello-thalamo-cortical and basal ganglia-cortex networks play a role in the penetrance and expression of dystonia. In Tourette syndrome, motor symptoms and behavioral disorders correlate with structural changes in limbic, motor and associative fronto-striato-parietal circuits of the brain. Both disorders may be related to subtle developmental abnormalities. Compensatory mechanisms may have either a positive or a negative effect (adaptive reactions or faulty activity).

INTRODUCTION

Les récentes avancées en neuro-imagerie fonctionnelle et structurelle ont permis de rapprocher des affections aussi dissemblables que la dystonie et le syndrome de Gilles de la Tourette (GTS) et ont fait entrer ces deux maladies dans le domaine des maladies neuro-développementales. Ceci a conduit à explorer différentes voies de recherche, telles que i) le rôle des dysfonctions des circuits des ganglions de la base, moteurs, associatifs ou limbiques en rapport avec l'expression des symptômes cliniques ; ii) le rôle du cervelet et de ses connexions anatomiques et fonctionnelles (circuit cérébello-thalamo-cortical) ; iii) l'existence de mécanismes de compensation face à la maladie ; iv) l'hypothèse développementale et l'importance d'une approche dynamique et temporelle dans l'expression de la maladie. De plus, dans le syndrome de Gilles de la Tourette, la présence de comorbidités psychiatriques ou comportementales a conduit à l'exploration des confins avec la psychiatrie (TOC et troubles du développement de type autistique). Nous aborderons brièvement ces différents champs, à travers les deux affections (dystonie et Syndrome de Gilles de la Tourette) prises pour modèle, grâce aux outils de la neuro-imagerie.

LA DYSTONIE

La dystonie est une pathologie neurologique rare se traduisant par des mouvements involontaires ou des postures anormales. Selon l'extension topographique, on distingue des formes généralisées, segmentaires ou focales (plus fréquentes, avec l'atteinte d'un seul segment corporel, parmi lesquelles nous distinguerons une dystonie de fonction, la crampe des écrivains). Indépendamment de la classification topographique, les dystonies peuvent être regroupées selon leurs étiologies qui sont multiples. Nous nous concentrerons ici sur les dystonies primaires (le plus souvent focales et caractérisées par une sémiologie dystonique pure, une IRM cérébrale de routine sans particularité et par la normalité des explorations étiologiques) et sur les formes génétiques les plus fréquemment étudiées, DY1 et DY6.

Dystonies, ganglions de la base et circuit sensori-moteur

De nombreuses études, principalement basées sur des corrélations anatomo-cliniques dans des dystonies secondaires à des lésions vasculaires [1], sur des résultats d'imagerie fonctionnelle en tomographie en émission de positons [2, 3] et sur des modèles animaux [4] ont mis en lumière le rôle des ganglions de la base dans la physiopathologie de la dystonie [5]. Toutefois, dans la majorité des dystonies, l'imagerie IRM morphologique était normale, et ce critère était à la base de la définition de « dystonie primaire ». Le développement de nouvelles techniques d'imagerie morphométriques (VBM : voxel-based morphometry) a permis de détecter des anomalies structurelles, principalement dans les ganglions de la base. À un moindre degré, d'autres anomalies de structures telles que le thalamus, le cortex et plus récemment le cervelet, ont été rapportées. Au niveau cortical, les aires les plus concernées étaient le cortex sensori-moteur et pré-moteur [6-8]. Ainsi, l'atteinte du circuit sensori-moteur est au cœur de la physiopathologie de la dystonie. Ces résultats étaient principalement fondés sur l'étude des dystonies focales, plus faciles à étudier en IRM (pas de mouvements anormaux dans la machine) et les plus fréquentes parmi les dystonies.

Des *modifications de volume de la substance grise* (indirectement exploré par la technique VBM) ont été rapportées dans le blépharospasme (dystonie faciale) [9, 10], le torticolis spasmodique (dystonie cervicale) [9-11], les dystonies du membre supérieur [12-14] (crampe de l'écrivain, [15] dystonie de fonction des musiciens [14]) Selon les études, des augmentations [11] ou des diminutions [15, 16] du « volume » des ganglions de la base ont été rapportés. Ces divergences de résultats sont mal élucidées, et peuvent refléter des différences techniques ou une disparité entre les populations de patients étudiés. Dans une étude prenant en compte différentes formes de dystonies focales, le « volume » de matière grise (en VBM) était augmenté dans le noyau caudé, le cortex postcentral cortex (BA2, 3, 40) et le cortex moteur primaire, et diminué dans le thalamus et le putamen [8].

Au sein des ganglions de la base, la structure la plus souvent concernée est le putamen, mais le pallidum, le noyau accumbens et le noyau caudé pouvaient être concernés [13].

Des *changements de connectivité* (fibres et faisceaux) ont été abordés grâce aux techniques d'imagerie IRM par tenseur de diffusion. Des anomalies de l'anisotropie et de la diffusivité ont été mises en évidence dans les ganglions de la base dans les dystonies cervicales, [10, 17-19] la dysphonie spasmodique [20] et la crampe de l'écrivain [21] mais pas dans le blépharospasme [19]. En fonction des études, la diffusivité était soit augmentée [18], soit diminuée [17, 19] sans que la disparité entre ces deux résultats puisse être expliquées par le type de dystonie ou la durée d'évolution de la maladie. De manière plus inconstante, des anomalies étaient observées dans le thalamus [18, 20] et ses connexions frontales, [22] les connexions cortico-striatales, [21, 22] ganglions de la base-tronc cérébral [23]. L'augmentation de la

fraction d'anisotropie dans les ganglions de la base pourrait être attribuée à une augmentation de la densité cellulaire et à une augmentation de cohérence des fibres (structure tissulaire plus « organisée »). Une diminution de la fraction d'anisotropie pourrait correspondre à une diminution du nombre de connexions [17, 19]. Des anomalies similaires étaient également observées dans les formes génétiques et une réduction de la fraction d'anisotropie (reflétant l'intégrité axonale) était observée chez les patients DYT6 symptomatiques dans le cortex sensorimoteur [24].

Des *modifications du niveau d'activation* dans le circuit sensorimoteur (cortex sensorimoteur primaire, aires prémotrices médiales et latérales, cortex pariétal, ganglions de la base, thalamus, cervelet) ont été également mises en évidence en imagerie fonctionnelle [7]. Selon les tâches réalisées, les études et les groupes de patients, des degrés variés d'activation étaient rapportés. Une altération de l'activation lors du mouvement imaginé [25] ou lors de représentation sensitive des doigts dans la crampe des écrivains [26].

Ces anomalies fonctionnelles, mises en évidence dans le circuit sensorimoteur passant par les ganglions de la base, pouvaient refléter les dysfonctionnements physiologiques de ceux-ci, en particulier la perte de la sélectivité temporelle et spatiale et de « filtrage » (mouvements involontaires interférant avec le mouvement volontaire). Ces anomalies s'ajoutaient à des altérations de l'activité corticale (et perte de la sélectivité) incluant également une plasticité corticale maladaptative [27].

La possibilité d'explorer dans un même temps d'examen les structures sus et sous-tentorielles (dont le cervelet), a permis d'explorer la mise en jeu de circuits impliquant le cervelet et ses connexions. Des connexions anatomiques et fonctionnelles entre les ganglions de la base et le cervelet ont récemment été montrées [28]. Ceci jette un jour nouveau sur la pathophysiologie de la dystonie [29]. Toutefois, il reste difficile de dire s'il s'agit d'un phénomène primaire, compensateur ou maladaptatif [30].

Dystonies et rôle du cervelet et de ses connexions

C'est à partir de modèles murins [31] que le rôle du cervelet dans la dystonie a été évoqué. Dans le même temps des connexions entre cervelet et ganglions de la base [28, 32] ont été mises en évidence chez le primate. L'implication du circuit cérébello-thalamo-cortical dans la dystonie [15, 33] est également soulignée en pathologie humaine grâce à l'étude de formes sporadiques [15] mais également et surtout, des formes génétiques DYT1 et DYT6 [34].

Des *anomalies micro-structurelles* dans le pédoncule cérébelleux supérieur [35, 36] et une réduction de la connectivité entre le cervelet et le thalamus [37] sont communes aux formes symptomatiques et asymptomatiques de dystonies DYT1 et DYT6. Fonctionnellement, ces anomalies, de même que des altérations fonctionnelles (étudiées en PET scan) sont interprétées comme une perte d'inhibition corticale associée à une perte de l'activité inhibitrice du cervelet dans les dystonies DYT1 et

DYT6. En l'absence de données, il est difficile d'extrapoler aux formes sporadiques. Toutefois, l'hypothèse la plus probable est qu'il existe une interaction entre les circuits cérébello-thalamo-cortical et le circuit ganglions de la base-thalamus-cortex [28, 32, 37].

Rôle dans la pénétrance et l'expression clinique de la dystonie

L'*altération de la fonction cérébelleuse* est un facteur important, déterminant l'occurrence des symptômes dans la dystonie (pénétrance) avec des différences structurelles et d'activation entre les porteurs asymptomatiques et symptomatiques des formes génétiques (DYT1, DYT6, DYT11). Ainsi, une altération de l'activité métabolique de la pre-SMA (aire motrice supplémentaire) et des aires pariétales associatives avec une réduction relative dans le cervelet, le tronc cérébral et le thalamus est en lien avec la pénétrance dans les dystonies DYT1 et DYT6 [36].

Existe-t-il des phénomènes de compensation face aux anomalies « primaires » de la dystonie ?

À ce jour, il est très difficile de répondre à cette question. L'étude des formes génétiques peut constituer un modèle de réflexion, en particulier en étudiant les similarités et les différences des circuits mis en jeu dans les formes asymptomatiques par rapport aux formes symptomatiques.

Dans les dystonies primaires, les *modifications structurelles*, peuvent être, pour partie, secondaires à des mécanismes de compensation. Il semble que cela soit vrai pour les dystonies de fonction des musiciens : une augmentation relative du volume (VBM) du putamen associatif est associé à la présence de la dystonie en comparaison avec des pianistes non malades. [14] Au niveau cortical (cortex moteur primaire de la main), la densité de substance grise (VBM) est modulée de manière dynamique par l'intensité de l'activité motrice : l'immobilisation entraîne une diminution relative (avec diminution de l'excitabilité corticale), et le réentraînement moteur est suivi d'un retour à l'état antérieur, tant sur le plan structurel que de l'excitabilité corticale [38].

En IRM fonctionnelle, lors de tâches motrices non dystoniques chez des sujets atteints de crampe de l'écrivain, l'augmentation de connectivité des circuits striato-corticaux sensorimoteurs et associatifs suggèrent que les territoires affectés (partie motrice) et non affectés (partie associative) du striatum participent au processus de compensation [39].

Des techniques de modulation d'activité de structures (stimulation magnétique trans-crânienne) couplées à l'imagerie tentent de disséquer ce qui pourrait revenir à des phénomènes de compensation par le cervelet, ou, au contraire, à son activité délétère dans un circuit sensori-moteur anormal [40]. Une approche similaire révèle le rôle du cortex pariétal, en particulier du gyrus angulaire (dans la dystonie cervicale) [41]. Une altération la connectivité fonctionnelle prémoteur-pariétal a été observée dans la crampe des écrivains (connectivité réduite entre me lobule pariétal supérieur et la région dorsale précentrale) [42].

La dystonie est-elle une maladie développementale ?

En l'absence de données neuro-pathologiques, l'hypothèse d'une origine développementale de la dystonie est encore relativement spéculative [43]. Toutefois, dans des modèles animaux (souris DYT1), des anomalies striatales précoces (cholinergiques/dopaminergiques) persistent au cours du développement et peuvent représenter des facteurs de susceptibilités pour le développement de symptômes [44]. Dans les formes de dystonies DYT1 et DYT6, la comparaison des altérations en imagerie dans les formes asymptomatiques et symptomatiques, [33] suggère une origine développementale.

SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Le syndrome de Gilles de la Tourette est une entité neuro-psychiatrique complexe, débutant avant l'âge de 18 ans et associant de multiples tics moteurs et au moins un tic vocal, pendant au moins un an, et souvent associé à des comorbidités tels que des troubles du comportement et émotionnels (incluant un syndrome d'hyperactivité-inattention, des troubles obsessionnels compulsifs, impulsivité, anxiété et dépression) [45]. Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et le syndrome d'hyperactivité-inattention (ADHD) affectent plus de 50 % des sujets [46]. Bien qu'il s'agisse d'une maladie dans laquelle plusieurs patients sont atteints dans la même famille, il n'a toujours pas été trouvé de cause génétique (monogénique). Les modèles animaux, bien que très indirects, suggèrent un dysfonctionnement des circuits des ganglions de la base associatifs et limbiques. Les rares données neuropathologiques chez l'homme mettent en évidence une distribution anormale des neurones inhibiteurs GABA-ergiques parvalbumine+ [47] et des inter-neurones cholinergiques dans la partie sensorimotrice du striatum [48, 49] contrastant avec une augmentation des inter-neurones GABA-ergiques parvalbumine+ dans le pallidum interne [48]. L'hypothèse retenue est celle d'une altération de la balance excitatrice/inhibitrice entre des circuits cortico-striato-thalamocortical sensorimoteur, limbique and associatif, partiellement ségrégués, et résultant d'une migration des inter-neurones déficiente (maladie développementale) [48].

Jusqu'à très récemment, les études de neuro-imagerie avaient donné des résultats contradictoires et difficiles d'interprétation [50, 51]. Comme dans la dystonie, les avancées en IRM structurale et fonctionnelle ont permis de relier les données d'imagerie et la physiopathologie [47, 51].

Anomalies structurales (VBM et DTI)

Des anomalies structurales corticales (diminution de l'épaisseur corticale /VBM) ont été montrées à la fois chez l'enfant et chez l'adulte dans le syndrome de Gilles de la Tourette. Ceci concernait principalement le cortex sensorimoteur, auquel

s'associait l'atteinte d'autres aires (pré-frontale, orbito-frontale, pariétale, cingulaire) avec une corrélation avec la sévérité des tics [52-54].

Les anomalies des ganglions de la base méritent d'être détaillées : un élargissement du putamen [55] et de la partie motrice du corps calleux [56] (mais pas du thalamus, du pallidum ou du noyau caudé) a été rapporté, mais sans corrélation avec la sévérité des tics ou leur durée [56]. Une réduction du volume du noyau caudé [57] était retrouvée à tout l'âge, et était un facteur prédictif de sévérité des tics et des TOCS. En revanche, une augmentation du volume du thalamus était observée dans un groupe d'enfants et d'adultes [58], et était interprétée comme un phénomène réactionnel et compensateur de modulation des circuits moteurs en vue d'atténuer la sévérité des tics.

Nous avons montré que la diversité des symptômes observés dans la SGT était liée à une atteinte différentielle des circuits moteurs et limbiques selon le phénotype clinique exprimé par les patients. Chez les patients avec tics simples, l'amincissement cortical était majoritairement observé dans le cortex moteur primaire, dans les tics simples et complexes, l'amincissement s'étendait plus largement aux régions pré-motrices, pré-frontales et pariétales. En présence de troubles obsessionnels-compulsifs, l'épaisseur corticale tendait à être réduite dans les aires cingulaire antérieure et hippocampique [54]. De même, une diminution d'épaisseur corticale était détectée dans le gyrus frontal inférieur chez des sujets ayant une co-mobilité de troubles obsessionnels-compulsifs et de ADHD. Cette aire est également considérée comme une région clé dans les TOCs [59]. Une augmentation de volume hippocampique et amygdalien [57] observée chez l'enfant contrastait avec une diminution de volume chez l'adulte. Ces changements de volume étaient inversement corrélés avec la sévérité des tics, des TOCs et de l'ADHD [60].

Par les techniques de tenseur de diffusion (DTI) de nombreuses anomalies ont été mises en évidence et comprennent les circuits sensori-moteurs, associatifs et limbiques chez l'enfant et l'adulte (incluant des changements dans les ganglions de la base, l'accumbens et le thalamus), [61] fronto-striatal, transcallosal avec une altération de la connectivité inter hémisphérique [52, 61-63].

Malgré l'abondance des données, la plupart des études sont réalisées à un seul temps de l'évolution de la maladie et les études longitudinales sont exceptionnelles (ne prenant pas en compte l'histoire naturelle de la maladie, le développement et l'influence des médicaments, en particulier des neuroleptiques).

Considérations fonctionnelles

L'étude de l'influence du traitement par les antipsychotiques classiques (antagonistes des récepteurs dopaminergiques) a permis de mettre en évidence une diminution de l'activation dans le circuit limbique [64].

À l'aide d'une méthode d'étude des réseaux fonctionnels à partir des données d'IRMf acquises au repos, (réseaux « petit monde ») nous avons une altération des

interactions fonctionnelles cérébrales chez les patients SGT avec notamment l'absence de région pivot pour les échanges d'information avec les autres régions et une organisation immature de l'organisation des connexions fonctionnelles [65]. Ceci suggère fortement une origine développementale du syndrome de Gilles de la Tourette.

Existe-t-il des phénomènes de compensation ?

Des mécanismes spéculatifs de compensation ou de tentative de « contrôle » des troubles moteurs (tics) ou comportementaux ont été évoqués et impliquent préférentiellement l'amygdale et le système limbiques et certaines aires corticales (cortex préfrontal) et le corps calleux [66]. La comparaison de populations d'enfants et d'adultes au cours de tâches de type stroop, met en évidence des particularités liées à l'âge : il a une moindre désactivation des aires ventrales pré-frontales (aires de Brodmann 10 et 24) des cortex cingulaires postérieurs (aire de Brodmann 31), en avançant en âge [67]. Par ailleurs il existe un contrôle adaptatif (facilitant la réalisation de la tâche), au cours du développement, via le système fronto-striatal. L'absence d'étude longitudinale réduit beaucoup la portée de ces hypothèses.

Le syndrome de Gilles de la Tourette est-il lié à un trouble développemental et quelles sont ses frontières ?

Les rares données neuropathologiques (cf. supra) avec altération de la distribution neuronale, sont des arguments forts en faveur d'une origine développementale. Le spectre de comorbidités fréquentes (en particulier ADHD) inclut parfois des associations avec des syndromes autistiques (Asperger) et suggère une potentielle parenté aux confins des affections neuro-développementales. Seule une approche combinée de modèles animaux, de génétique, d'études multimodales longitudinales permettra d'explorer l'hypothèse d'anomalies précoces du développement et de mieux cerner les mécanismes de compensation et de contrôle.

CONCLUSION

Les nouvelles techniques d'imagerie IRM ont permis de mieux dissocier les dysfonctionnements des différents circuits mis en jeu dans les troubles moteurs et du comportement. Une vision longitudinale permettrait de prendre en compte les mécanismes de maturation puis de compensation et éventuellement de construire des thérapeutiques plus ciblées. Les apports de l'imagerie sont potentialisés par une fine analyse clinique et neurophysiologique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LEHERICY S., VIDAILHET M., DORMONT D., *et al.* — Striatopallidal and thalamic dystonia. A magnetic resonance imaging anatomoclinical study. *Archives of neurology*, 1996, 53, 241-250.
- [2] CEBALLOS-BAUMANN A.O., BROOKS D.J. — Basal ganglia function and dysfunction revealed by PET activation studies. *Advances in neurology*, 1997, 74, 127-139.
- [3] IBANEZ V., SADATO N., KARP B., DEIBER M.P., HALLETT M. — Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology*, 1999, 53, 96-105.
- [4] GUEHL D., CUNY E., GHORAYEB I., MICHELET T., BIOULAC B., BURBAUD P. — Primate models of dystonia. *Progress in neurobiology*, 2009, 87, 118-131.
- [5] BREAKEFIELD X.O., BLOOD A.J., LI Y., HALLETT M., HANSON P.I., STANDAERT D.G. — The pathophysiological basis of dystonias. *Nature reviews Neuroscience*, 2008, 9, 222-234.
- [6] NEYCHEV V.K., GROSS R.E., LEHERICY S., HESS E.J., JINNAH H.A. — The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiology of disease*, 2011, 42, 185-201.
- [7] ZOONS E., BOOIJ J., NEDERVEEN A.J., DIJK J.M., TUISSEN M.A. — Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia—a review. *NeuroImage* 2011, 56, 1011-1020.
- [8] ZHENG Z., PAN P., WANG W., SHANG H. — Neural network of primary focal dystonia by an anatomic likelihood estimation meta-analysis of gray matter abnormalities. *Journal of the neurological sciences*, 2012, 316, 51-55.
- [9] ETGEN T., MUHLAU M., GASER C., SANDER D. — Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2006, 77, 1017-1020.
- [10] OBERMANN M., YALDIZLI O., DE GREIFF A., *et al.* — Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2007, 22, 1117-1123.
- [11] PANTANO P., TOTARO P., FABBRINI G., *et al.* — A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *American journal of neuroradiology*, 2011, 32, 81-84.
- [12] DRAGANSKI B., THUN-HOHENSTEIN C., BOGDAHN U., WINKLER J., MAY A. — “Motor circuit” gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology*, 2003, 61, 1228-1231.
- [13] EGGER K., MUELLER J., SCHOCKE M., *et al.* — Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2007, 22, 1538-1542.
- [14] GRANERT O., PELLER M., JABUSCH H.C., ALTENMULLER E., SIEBNER H.R. — Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2011, 82, 1225-1231.
- [15] DELMAIRE C., VIDAILHET M., ELBAZ A., *et al.* — Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology*, 2007, 69, 376-380.
- [16] DELMAIRE C., KRAINIK A., TEZENAS DU MONTCEL S., *et al.* — Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. *Neurology*, 2005, 64, 1391-1396.
- [17] COLOSIMO C., PANTANO P., CALISTRI V., TOTARO P., FABBRINI G., BERARDELLI A. — Diffusion tensor imaging in primary cervical dystonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2005, 76, 1591-1593.
- [18] BONILHA L., DE VRIES P.M., VINCENT D.J., *et al.* — Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2007, 22, 1110-1116.

- [19] FABBRINI G., PANTANO P., TOTARO P., *et al.* — Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 2008, 15, 185-189.
- [20] SIMONYAN K., LUDLOW C.L. — Abnormal structure-function relationship in spasmodic dysphonia. *Cereb. Cortex*, 2012, 22, 417-425.
- [21] DELMAIRE C., VIDAILHET M., WASSERMANN D., *et al.* — Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. *Archives of neurology*, 2009, 66, 502-508.
- [22] BLOOD A.J., TUCH D.S., MAKRIS N., MAKHLOUF M.L., SUDARSKY L.R., SHARMA N. — White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuroreport.*, 2006, 17, 1251-1255.
- [23] BLOOD A.J., KUSTER J.K., WOODMAN S.C., *et al.* — Evidence for altered basal ganglia-brainstem connections in cervical dystonia. *PLoS one*, 2012, 7, e31654.
- [24] CHENG F.B., WAN X.H., FENG J.C., *et al.* — Subcellular distribution of THAP1 and alterations in the microstructure of brain white matter in DYT6 dystonia. *Parkinsonism & related disorders*, 2012, 18, 978-982.
- [25] CASTROP F., DRESEL C., HENNENLOTTER A., ZIMMER C., HASLINGER B. — Basal ganglia-premotor dysfunction during movement imagination in writer's cramp. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2012, 27, 1432-1439.
- [26] NELSON A.J., BLAKE D.T., CHEN R. — Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Annals of neurology*, 2009, 66, 146-154.
- [27] QUARTARONE A., PISANI A. — Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiology of disease*, 2011, 42, 162-170.
- [28] BOSTAN A.C., STRICK P.L. — The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychology review*, 2010, 20, 261-270.
- [29] FILIP P., LUNGU O.V., BARES M. — Dystonia and the cerebellum: A new field of interest in movement disorders? *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2013.
- [30] SADNICKA A., HOFFLAND B.S., BHATIA K.P., VAN DE WARRENBURG B.P., EDWARDS M.J. — The cerebellum in dystonia — help or hindrance? *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2012, 123, 65-70.
- [31] NEYCHEV V.K., FAN X., MITEV V.I., HESS E.J., JINNAH H.A. — The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain : a journal of neurology*, 2008, 131, 2499-2509.
- [32] BOSTAN A.C., DUM R.P., STRICK P.L. — Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in cognitive sciences*, 2013.
- [33] NIETHAMMER M., CARBON M., ARGYELAN M., EIDELBERG D. — Hereditary dystonia as a neurodevelopmental circuit disorder: Evidence from neuroimaging. *Neurobiology of disease*, 2011, 42, 202-209.
- [34] CARBON M., ARGYELAN M., EIDELBERG D. — Functional imaging in hereditary dystonia. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 2010, 17 Suppl 1, 58-64.
- [35] CARBON M., KINGSLEY P.B., SU S., *et al.* — Microstructural white matter changes in carriers of the DYT1 gene mutation. *Annals of neurology*, 2004, 56, 283-286.
- [36] CARBON M., EIDELBERG D. — Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neuroscience*, 2009, 164, 220-229.
- [37] ARGYELAN M., CARBON M., NIETHAMMER M., *et al.* — Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2009, 29, 9740-9747.

- [38] GRANERT O., PELLER M., GASER C., *et al.* — Manual activity shapes structure and function in contralateral human motor hand area. *NeuroImage*, 2011, 54, 32-41.
- [39] MOORE R.D., GALLEA C., HOROVITZ S.G., HALLETT M. — Individuated finger control in focal hand dystonia: an fMRI study. *NeuroImage*, 2012, 61, 823-831.
- [40] HOFFLAND B.S., KASSAVETIS P., BOLOGNA M., *et al.* — Cerebellum-dependent associative learning deficits in primary dystonia are normalized by rTMS and practice. *The European journal of neuroscience*, 2013.
- [41] DE VRIES P.M., DE JONG B.M., BOHNING D.E., HINSON V.K., GEORGE M.S., LEENDERS K.L. — Reduced parietal activation in cervical dystonia after parietal TMS interleaved with fMRI. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2012, 114, 914-921.
- [42] DELNOOZ C.C., HELMICH R.C., TONI I., VAN DE WARRENBURG B.P. — Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer's cramp. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2012, 27, 1425-1431.
- [43] VIDAILHET M., GRABLI D., ROZE E. — Pathophysiology of dystonia. *Current opinion in neurology*, 2009, 22, 406-413.
- [44] SCIAMANNA G., TASSONE A., MARTELLA G., *et al.* — Developmental profile of the aberrant dopamine D2 receptor response in striatal cholinergic interneurons in DYT1 dystonia. *PLoS one*, 2011, 6, e24261.
- [45] FREEMAN R.D., FAST D.K., KENT M. — DSM-IV criteria for Tourette's. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1995, 34, 400-401.
- [46] SACCOMANI L., FABIANA V., MANUELA B., GIAMBATTISTA R. — Tourette syndrome and chronic tics in a sample of children and adolescents. *Brain & development*, 2005, 27, 349-352.
- [47] BRONFELD M., BAR-GAD I. — Tic disorders: what happens in the basal ganglia? *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 2013, 19, 101-108.
- [48] KALANITHI P.S., ZHENG W., KATAOKA Y., *et al.* — Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102, 13307-13312.
- [49] KATAOKA Y., KALANITHI P.S., GRANTZ H., *et al.* — Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *The Journal of comparative neurology*, 2010, 518, 277-291.
- [50] PLESSEN K.J., BANSAL R., PETERSON B.S. — Imaging evidence for anatomical disturbances and neuroplastic compensation in persons with Tourette syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 2009, 67, 559-573.
- [51] GANOS C., ROESSNER V., MUNCHAU A. — The functional anatomy of Gilles de la Tourette syndrome. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2012.
- [52] MULLER-VAHL K.R., KAUFMANN J., GROSSKREUTZ J., DENGLER R., EMRICH H.M., PESCHEL T. — Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. *BMC neuroscience*, 2009, 10, 47.
- [53] SOWELL E.R., KAN E., YOSHI J., *et al.* — Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nature neuroscience*, 2008, 11, 637-639.
- [54] WORBE Y., GERARDIN E., HARTMANN A., *et al.* — Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain: a journal of neurology*, 2010, 133, 3649-3660.
- [55] LUDOLPH A.G., JUENGLING F.D., LIBAL G., LUDOLPH A.C., FEGERT J.M., KASSUBEK J. — Grey-matter abnormalities in boys with Tourette syndrome: magnetic resonance imaging study using optimised voxel-based morphometry. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 2006, 188, 484-485.

- [56] ROESSNER V., OVERLACK S., SCHMIDT-SAMOA C., *et al.* — Increased putamen and callosal motor subregion in treatment-naive boys with Tourette syndrome indicates changes in the bihemispheric motor network. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 2011, 52, 306-314.
- [57] PETERSON B.S., THOMAS P., KANE M.J., *et al.* — Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of general psychiatry*, 2003, 60, 415-424.
- [58] MILLER A.M., BANSAL R., HAO X., *et al.* — Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Archives of general psychiatry*, 2010, 67, 955-964.
- [59] WITTFOTH M., BORMANN S., PESCHEL T., *et al.* — Lateral frontal cortex volume reduction in Tourette syndrome revealed by VBM. *BMC neuroscience*, 2012, 13, 17.
- [60] PETERSON B.S., CHOI H.A., HAO X., *et al.* — Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Archives of general psychiatry*, 2007, 64, 1281-1291.
- [61] NEUNER I., KUPRIYANOVA Y., STOCKER T., *et al.* — Microstructure assessment of grey matter nuclei in adult tourette patients by diffusion tensor imaging. *Neuroscience letters*, 2011, 487, 22-26.
- [62] THOMALLA G., SIEBNER H.R., JONAS M., *et al.* — Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain: a journal of neurology*, 2009, 132, 765-777.
- [63] NEUNER I., KUPRIYANOVA Y., STOCKER T., *et al.* — White-matter abnormalities in Tourette syndrome extend beyond motor pathways. *NeuroImage*, 2010, 51, 1184-1193.
- [64] PALMINTERI S., LEBRETON M., WORBE Y., *et al.* — Dopamine-dependent reinforcement of motor skill learning: evidence from Gilles de la Tourette syndrome. *Brain: a journal of neurology*, 2011, 134, 2287-2301.
- [65] WORBE Y., MALHERBE C., HARTMANN A., *et al.* — Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain: a journal of neurology*, 2012, 135, 1937-1946.
- [66] EICHELE H., PLESSEN K.J. — Neural plasticity in functional and anatomical MRI studies of children with Tourette syndrome. *Behavioural neurology*, 2012.
- [67] MARSH R., ZHU H., WANG Z., SKUDLARSKI P., PETERSON B.S. — A developmental fMRI study of self-regulatory control in Tourette's syndrome. *The American journal of psychiatry* 2007, 164, 955-966.

DISCUSSION

M. René MORNEX

Il y a longtemps l'hypothèse d'une gaucherie contrariée avait été envisagée pour l'étiologie de la crampe de l'écrivain. L'imagerie moderne a-t-elle fait disparaître cette hypothèse ?

Dans une étude épidémiologique récente, il a été démontré qu'il n'y avait pas de sur-représentation de gauchers parmi les sujets atteints de crampe des écrivains et que le fait d'être gaucher n'était pas un facteur de risque supplémentaire.

(ROZE E., SOUMARÉ A., PIRONNEAU I., SANGLA S., DE COCK V.C., TEIXEIRA A., *et al.* — Case-control study of writer's cramp. *Brain*, 2009, 132 (Pt 3), 756-64.)

M. Jean-Pierre OLIÉ

A-t-on pu examiner des sujets à risque de dystonie donc à putamen volumineux devenu symptomatique : qu'en est-il du volume du putamen suite à cette transition ?

À ma connaissance, il n'y a pas d'étude longitudinale à ce jour, permettant de répondre à cette question, très importante et intéressante sur le plan scientifique.

Dans l'océan des maladies du neurodéveloppement, qu'est ce qui pourrait spécifier le SGT versus autisme ADHD ou autre sur le plan imagerie ?

Pour l'instant, de telles données n'existent pas ; toutefois, on peut faire l'hypothèse d'une désorganisation structurelle et de connectivité plus sévère encore dans ces formes frontières.

M. Pierre GODEAU

Peut-il y avoir un rapport entre la crampe de l'écrivain et le syndrome de Gilles de la Tourette ? Je connais en effet une famille où le père a une crampe de l'écrivain et le fils un syndrome de Gilles de la Tourette.

C'est une observation exceptionnelle qui pourrait étayer l'hypothèse de maladies développementales. Dans les rares études épidémiologiques, cette association n'a pas été soulignée (mais n'a pas non plus été expressément cherchée). Ceci encourage à mêler les équipes et les réflexions dans des travaux collaboratifs.

