

Avis de Soutenance

Monsieur Giorgio SPATOLA

Biologie-Santé - Spécialité Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Analyse de la connectivité cérébrale chez les patients atteints de trouble obsessionnel compulsif traités par radiochirurgie Gamma Knife

dirigés par Monsieur Jean REGIS et Madame Raphaëlle RICHIERI

Soutenance prévue le **vendredi 10 mai 2024** à 15h00

Lieu : Hôpital la Timone 264, rue Saint Pierre 13385, Marseille France

Salle : de conférence - amphithéâtre du professeur Robert Sedan

Composition du jury proposé

M. Jean REGIS	Aix Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Raphaëlle RICHIERI	Aix marseille Université	Co-directrice de thèse
M. Jocelyne BLOCH	University of Lausanne (UNIL)	Président
M. Rick Peter Richiard SCHUURMAN	Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam	Rapporteur
M. Harith AKRAM	UCL Queen Square Institute of Neurology & The National Hospital for Neurology and Neurosurgery	Examineur
M. Jean-Philippe THIRAN	Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne	Rapporteur

Mots-clés : Connectivité cérébrale, Tractographie, TOC, Gamma Knife, Neurochirurgie, Psychiatrie

Résumé :

INTRODUCTION Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est une affection psychiatrique difficile qui touche 2 à 3 % de la population. Ce trouble mental présente des pensées intrusives et anxiogènes et des comportements ritualisés se manifestant sous de nombreuses formes différentes. Ces formes peuvent inclure l'automutilation, des comportements sociaux négatifs, une altération du fonctionnement et la nécessité d'une hospitalisation. Certains patients peuvent devenir résistants aux thérapies standard (thérapie pharmacologique, psychiatrique et comportementale). Sur la base d'études de neuroimagerie, des modèles de dysfonctionnement cortico-striato-thalamo-cortical ont été supposés sous-tendre la physiopathologie du TOC, fournissant une base pour la modulation ou les effets sur ce circuit. Selon ces preuves, la capsule interne antérieure ventrale a été historiquement considérée comme une cible appropriée pour une telle modulation, avec de bons résultats à long terme. **BUT DE L'ÉTUDE** Les résultats cliniques de la capsulotomie Gamma Knife (GKC) ont déjà été démontrés dans le passé, mais de nos jours, les progrès de la neuroimagerie fonctionnelle peuvent permettre de comprendre lesquelles des fibres passant par le bras antérieur de la capsule interne (ALIC) sont interrompues par la radiochirurgie. procédure et lesquelles d'entre

elles sont plus corrélées aux meilleures améliorations. **MÉTHODES** Nous avons inclus dans cette étude les patients traités par GKRS avec capsulotomie bilatérale avec une dose de 120 Gy par hémisphère à Marseille de 2017 à 2021. Seuls les patients ayant passé une IRM 3T avec DTI avant et au moins un an après GKRS ont été inclus. Tous les patients ont subi un examen neurologique et psychiatrique complet avant et après le GKRS et la sévérité du TOC a été évaluée avec l'échelle Y-BOCS. Les lésions ont été tracées sur les images T1 de 7 patients ayant reçu du GKC ciblant la moitié ventrale de l'ALIC, et les masques ont été transformés en espace MNI. La tractographie préopératoire a été comparée à l'imagerie postopératoire. Cinq patients de la cohorte sont devenus répondeurs lors de l'évaluation postopératoire (amélioration $\geq 35\%$ du TOC). La densité et la morphologie des fibres de la matière blanche ont été étudiées à l'aide d'une analyse à base de fixel examinant les changements dans la densité des fibres (FD), la section transversale des faisceaux de fibres (FC) et une combinaison de la densité des fibres et de la section transversale des faisceaux (FDC). Tous les résultats avec une valeur $p < 0,05$ ont été considérés comme statistiquement significatifs, et les valeurs $p < 0,10$ et $> 0,05$ ont été considérées comme une tendance. **RÉSULTATS** La comparaison de l'épaisseur de la matière grise corticale n'a montré aucune différence statistiquement significative entre le pré et le post-IRM. L'analyse de l'imagerie pondérée en diffusion a montré une réduction statistiquement significative de la FD dans l'ALIC, une réduction de la FC dans la partie inférieure du lobe frontal gauche jusqu'au gyrus cingulaire et de la FDC dans les fibres se dirigeant vers le STN et la région pré-STN. La corrélation avec Y-bocs a montré un meilleur résultat chez les patients présentant des lésions situées plus ventralement dans l'hémisphère droit. L'analyse du connectome des fibres impactées par le couteau gamma indique une perturbation principale des connexions entre le thalamus et le gyrus frontal supérieur et frontal inférieur. D'après ces résultats, chez les répondeurs, nous avons analysé les fibres du connectome de manière descriptive. **CONCLUSION** Il s'agit de la première étude, dans ce domaine, portant sur l'évolution des fibres de la substance blanche après GKRS dans l'ALIC comparant directement le DTI pré et post-GKC des patients. Ces résultats mettent en lumière le rôle essentiel de l'ALIC dans le TOC et peuvent potentiellement contribuer à un ciblage précis et personnalisé pour optimiser les résultats dans le TOC.

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

INTRODUCTION

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est une affection psychiatrique difficile qui touche 2 à 3 % de la population. Ce trouble mental présente des pensées intrusives et anxiogènes et des comportements ritualisés se manifestant sous de nombreuses formes différentes. Ces formes peuvent inclure l'automutilation, des comportements sociaux négatifs, une altération du fonctionnement et la nécessité d'une hospitalisation. Certains patients peuvent devenir résistants aux thérapies standard (thérapie pharmacologique, psychiatrique et comportementale). Sur la base d'études de neuroimagerie, des modèles de dysfonctionnement cortico-striato-thalamo-cortical ont été supposés sous-tendre la physiopathologie du TOC, fournissant une base pour la modulation ou les effets sur ce circuit. Selon ces preuves, le bras antérieur de la capsule interne a été historiquement considéré comme une cible appropriée pour une telle modulation, avec de bons résultats à long terme.

BUT DE L'ÉTUDE

Les résultats cliniques de la capsulotomie Gamma Knife (GKC) ont déjà été démontrés dans le passé, mais de nos jours, les progrès de la neuroimagerie fonctionnelle peuvent permettre de comprendre lesquelles des fibres passant par le bras antérieur de la capsule interne (ALIC) sont interrompues par la radiochirurgie. procédure et lesquelles d'entre elles sont plus corrélées aux meilleures améliorations.

MÉTHODES

Nous avons inclus dans cette étude les patients traités par GKRS avec capsulotomie bilatérale avec une dose de 120 Gy par hémisphère à Marseille de 2017 à 2021. Seuls les patients ayant passé une IRM 3T avec DTI avant et au moins un an après GKRS ont été inclus. Tous les patients ont subi un examen neurologique et psychiatrique complet avant et après le GKRS et la sévérité du TOC a été évaluée avec l'échelle Y-BOCS. Les lésions ont été tracées sur les images T1 de 7 patients ayant reçu du GKC ciblant la moitié ventrale de l'ALIC, et les masques ont été transformés en espace MNI. La tractographie préopératoire a été comparée à l'imagerie postopératoire. Cinq patients de la cohorte sont devenus répondeurs lors de l'évaluation postopératoire (amélioration $\geq 35\%$ du TOC). La densité et la morphologie des fibres de la matière blanche ont été étudiées à l'aide d'une analyse à base de fixel examinant les changements dans la densité des fibres (FD), la section transversale des faisceaux de fibres (FC) et une combinaison de la densité des fibres et de la section transversale des faisceaux (FDC). Tous les résultats avec une valeur $p < 0,05$ ont été considérés comme statistiquement significatifs, et les valeurs $p < 0,10$ et $> 0,05$ ont été considérées comme une tendance.

RÉSULTATS

La comparaison de l'épaisseur de la matière grise corticale n'a montré aucune différence statistiquement significative entre le pré et le post-IRM. L'analyse de l'imagerie pondérée en diffusion a montré une réduction statistiquement significative de la FD dans l'ALIC, une réduction de la FC dans la partie inférieure du lobe frontal gauche jusqu'au

gyrus cingulaire et de la FDC dans les fibres se dirigeant vers le STN et la région pré-STN . La corrélation avec Y-bocs a montré un meilleur résultat chez les patients présentant des lésions situées plus ventralement dans l'hémisphère droit. L'analyse du connectome des fibres impactées par le couteau gamma indique une perturbation principale des connexions entre le thalamus et le gyrus frontal supérieur et frontal inférieur. D'après ces résultats, chez les répondeurs, nous avons analysé les fibres du connectome de manière descriptive.

CONCLUSION

Il s'agit de la première étude, dans ce domaine, portant sur l'évolution des fibres de la substance blanche après GKRS dans l'ALIC comparant directement le DTI pré et post-GKC des patients. Ces résultats mettent en lumière le rôle essentiel de l'ALIC dans le TOC et peuvent potentiellement contribuer à un ciblage précis et personnalisé pour optimiser les résultats dans le TOC.

Mots clés : Connectivité cérébrale, Tractographie, TOC, Gamma Knife, Neurochirurgie, Psychiatrie.

Abstract

INTRODUCTION

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a challenging psychiatric condition affecting 2–3% of the population. This mental disorder presents intrusive, anxiety-provoking thoughts and ritualized behaviors manifesting in many different forms. These forms can include self-mutilation, negative social behaviors, impaired functioning, and the need for hospitalization. Some patients can become resistant to standard therapies (pharmacological, psychiatric, and behavioral therapy). Based on neuroimaging studies, models of cortico-striato-thalamo-cortical dysfunction have been hypothesized to underlie the pathophysiology of OCD, providing a basis for modulation or effects on this circuitry. According to this evidence, the ventral anterior internal capsule has been historically considered an appropriate target for such modulation, with good results over the long term. The utility of Gamma Knife radiosurgery (GKRS) in the anterior limb of the internal capsule was first described at the Karolinska Institute, showing target effects and reporting significant symptomatic relief in 80% of the cases.

AIM OF THE STUDY

Clinical results of Gamma Knife Capsulotomy (GKC) have already been demonstrated in the past but nowadays the advances in functional neuroimaging can lead to the opportunity to understand which of the fibers passing the anterior limb of the internal capsule (ALIC) are interrupted by the radiosurgical procedure and which of them correlate more with better improvements.

METHODS

We included in this study those patients treated with GKRS with bilateral capsulotomy with 120 Gy per side in Marseille from 2017 to 2021. Only patients that underwent a 3T MRI with DTI before and at least one year after GKRS were included. All patients underwent a complete neurological and psychiatric examination before and after GKRS severity of OCD was reported with Y-BOCS scale. Lesions were traced on T1 images from 7 patients who had received GKC targeting the ventral half of the ALIC, and the masks were transformed into MNI space. Preoperative Tractography was compared with postoperative imaging. Five patients of the cohort resulted as responders in postop evaluation ($\geq 35\%$ improvement in OCD). White matter fibre density and morphology were investigated using fixel-based analysis looking at changes in fiber density (FD), fiber-bundle cross-section (FC), and a combination of both fibre density and bundle cross-sectional (FDC). All results with p value < 0.05 were considered as statistically significant, p values < 0.10 and > 0.05 were considered as a trend.

RESULTS

Cortical grey matter thickness comparison didn't show any statistically significant difference between pre and post MRI. Analysis of diffusion weighted imaging showed a statistically significant reduction in FD within the ALIC, a reduction in FC in the lower part of the left frontal lobe right up the cingulate gyrus and in FDC in fibres running toward the STN and pre-STN region. Correlation with Y-bocs showed a better outcome in patients

with lesions located more ventrally in the right hemisphere. Connectome analysis of fibres impacted by gamma knife indicate a main disruption of connections between Thalamus and superiorfrontal and inferior frontal gyrus. According to these results, in responders, we analyzed the fibres of the connectome in a descriptive way.

CONCLUSIONS

This is the first study, in this domain, looking at changes in white matter fibres after GKRS in the ALIC comparing directly the DTI pre and post-GKC of the patients without relying on the connectome and so taking into account the specificity of their fibre distribution and how they change. These findings shed light on the critical role of the ALIC in OCD and may potentially contribute towards precision and personalized targeting to optimize outcomes in OCD. After further validation, our findings may be used to guide the correct localization of shots in GKRS.

Key Words: Brain Connectivity, Tractography, OCD, Gamma Knife, Psychiatry, Neurosurgery