

L'ENCÉPHALE

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

PSYCHIATRIE BIOLOGIQUE

Noyau caudé et traitement temporel dans le syndrome vélocardiofacial (22q11)

Time processing in the velo-cardio-facial syndrome (22q11) and its link with the caudate nucleus

D. Gabriel Mounir^{a,b,*}, M. Debbané^{a,b}, M. Schaer^a,
B. Glaser^a, S. Eliez^{a,c}

^a *Unité de recherche, service médicopedagogique, département de psychiatrie, faculté de médecine, université de Genève, Suisse*

^b *Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation, université de Genève, 40, boulevard du Pont-d'Arve, 1211 Genève 4, Suisse*

^c *Département de médecine génétique et du développement, faculté de médecine, université de Genève, Suisse*

Reçu le 28 septembre 2009 ; accepté le 23 mars 2010

MOTS CLÉS

Syndrome vélocardiofacial ;
Délétion 22q11 ;
Perception temporelle ;
Noyau caudé

Résumé Le syndrome vélocardiofacial (SVCF) constitue un syndrome neurogénétique dû à la microdélétion du chromosome 22q11. Les individus présentant le SVCF montrent, parmi d'autres déficits cognitifs, des difficultés dans l'estimation d'intervalles temporels (Debbané et al., 2005) [4]. De plus, certaines études (Eliez et al., 2002 ; Kates et al., 2004 ; Campbell et al., 2006) [2,5,12] ont mis en évidence une augmentation du volume des ganglions de la base chez des personnes affectées par ce syndrome. Dans la présente étude, nous avons mesuré au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) le volume du noyau caudé. Nous avons observé une augmentation de ce volume chez les participants SVCF. Notre étude a, en outre, permis de mettre en relation les résultats obtenus à des tâches de perception et de reproduction temporelle avec les modifications structurelles observées. Les résultats recueillis mettent en évidence une corrélation négative entre le volume du noyau caudé et la performance obtenue à la tâche de perception temporelle chez les participants du groupe témoin. Cette même corrélation n'est pas retrouvée chez les participants SVCF, suggérant que l'augmentation du volume du noyau caudé chez les personnes atteintes par ce syndrome pourrait modifier la relation entre cette structure et les fonctions à l'œuvre dans le traitement d'une information temporelle.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Daniela.GabrielMounir@unige.ch (D. Gabriel Mounir).

KEYWORDS

Velo-cardio-facial syndrome;
22q11 deletion;
Time perception;
Caudate nucleus

Summary

Introduction. – Velocardiofacial syndrome (VCFS) is a neurogenetic disorder caused by a micro-deletion on chromosome 22q11. Among other cognitive impairments and learning difficulties, affected individuals show difficulties in estimating time intervals (Debbané et al., 2005) [4]. Interestingly, neuroimaging studies have found an increased volume of the basal ganglia of people with VCFS (Eliez et al., 2002; Kates et al., 2004; Campbell et al., 2006) [2,5,12]. Given that the caudate nucleus represents a central component of the cerebral network underlying temporal perception skills, the present report proposes to examine potential relationships between cerebral alteration to the caudate nucleus and time estimation in individuals with VCFS.

Methods. – A group of 30 patients with VCFS and 38 age-matched healthy individuals participated in time perception and time reproduction tasks. In the time perception task, individuals listened to two sequential stimuli and had to choose the longer of both stimuli by pressing a button. In the time reproduction task, subjects listened to a succession of sounds and once this succession had stopped they had to reproduce the same rhythm with their dominant index. Cerebral MRI images were also obtained for each participant. A manual tracing procedure was performed to measure the basal ganglia volume.

Results. – Participants with VCFS demonstrated significantly poorer performances during the time perception and time reproduction tasks in comparison to the control participants. Further, increased volume of the caudate nucleus was found in individuals with VCFS. Correlational analyses revealed a significant relationship between the caudate nucleus's volume and the performances obtained in the time perception task for control participants. This correlation was not found for individuals with VCFS.

Conclusion. – The present results suggest that cerebral alterations to the caudate nucleus in VCFS may alter the temporal perception function it sustains.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

Introduction

Le syndrome vélocardiofacial (SVCF) est un syndrome neurogénétique issu d'une délétion interstitielle au niveau du bras long du chromosome 22. Il est estimé à une prévalence d'environ 1/4000-4500 naissances [28]. Malgré une variabilité phénotypique importante, certaines caractéristiques semblent communes à la plupart des individus affectés [23]. Celles-ci incluent une fente palatine, des malformations congénitales du cœur, des problèmes d'apprentissage et des troubles comportementaux et psychiatriques [16,24]. Selon Murphy et al. [17], 30% des patients développent des troubles schizophréniformes à l'adolescence ou l'âge adulte, dont 24% présentent des symptômes qui sont généralement regroupés sous le diagnostic de schizophrénie. En outre, Basset et al. [1] ont conclu dans une étude comparative que le type de schizophrénie développé par les patients SVCF était semblable à celui développé par des patients ne présentant pas de délétion du chromosome 22q11. Par ailleurs, Lewandowski et al. [14] ont montré que les enfants et les adolescents avec un SVCF, à risque pour le développement de la schizophrénie, présentent un profil de déficits neuropsychologiques semblable à celui des patients schizophrènes en ce qui concerne l'attention soutenue, le fonctionnement exécutif et la mémoire de travail verbale.

Les individus atteints par le SVCF partagent également d'autres altérations cognitives caractéristiques des patients schizophrènes, en particulier concernant les difficultés de perception temporelle. En effet, l'estimation des intervalles temporels, perturbée chez les patients schizophrènes [3,7]), semble également toucher les individus présentant un SVCF [4]. Cela a été mis en

évidence par Debbané et al. [4] dans un groupe de participants avec SVCF au moyen d'un paradigme expérimental de traitement temporel. Les auteurs ont proposé aux participants une tâche de perception temporelle et une autre de reproduction temporelle. Les résultats obtenus par les participants SVCF à la tâche de perception temporelle, ont mis en évidence une acuité sensiblement moins bonne chez ces personnes que chez les sujets témoins lorsqu'il s'agissait de percevoir des intervalles de temps. Cela se manifeste par des seuils perceptifs plus élevés pour ces sujets que pour les participants témoins. Dans la tâche de reproduction temporelle proposée dans la même étude, le groupe SVCF a montré un rythme de reproduction accéléré en rapport à celui du groupe témoin. En outre, le groupe SVCF présentait des difficultés à maintenir un rythme constant, donc une plus grande variabilité dans la reproduction d'un intervalle temporel. Suite à ces résultats, les auteurs ont suggéré l'existence d'une altération des mécanismes de base de la perception temporelle chez des personnes affectées par le SVCF.

D'autres études cliniques [9,25]), ainsi que des études utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) [29] et Hinton et Meck, [10] suggèrent que les mécanismes de base de la perception temporelle sont soutenus en grande partie par le circuit fronto-thalamostriatal. Harrington et al. [9] ont réalisé une étude avec des patients souffrant de la maladie de Parkinson, maladie caractérisée par une dégénérescence de neurones dopaminergiques de la substantia nigra [11]) ainsi que de leurs éfférences vers le striatum [20]. Harrington et al. [9] montrent que les patients parkinsoniens ont des performances diminuées par rapport au groupe témoin dans des tâches de perception de durée et de repro-

duction temporelle. En effet, ces patients démontrent une capacité de discrimination des intervalles temporels moins efficace, ainsi qu'une variabilité dans la reproduction temporelle d'un intervalle. Pour leur part, Volz et al. [29] ont montré grâce à l'IRMf que les patients schizophrènes présentent une hypoactivation du noyau caudé et du cortex préfrontal en comparaison aux participants témoins lors d'une tâche d'estimation temporelle. Ces auteurs ont ainsi suggéré que les perturbations observées chez les patients schizophrènes quant à l'estimation temporelle étaient dues à un dysfonctionnement du circuit fronto-thalamo-striatal. Ensemble, ces résultats soutiennent l'hypothèse de l'implication des circuits fronto-striataux dans la représentation des intervalles temporels chez l'humain.

L'interprétation des récentes études neuroscientifiques portant sur la perception temporelle s'inscrivent dans un modèle tentant d'expliquer le fonctionnement de « l'horloge interne » [15]. Ce modèle est composé de trois stades distincts pendant lesquels l'information temporelle d'un événement est extraite, encodée et interprétée. Le premier stade de ce modèle représente la transformation du temps physique en temps psychologique. Pendant ce premier stade, une fonction excitatrice émet des pulsations vers un réservoir situé au niveau du striatum via des processus attentionnels. Ces processus attentionnels peuvent être compris comme une sorte d'interrupteur qui serait dans la position « éteint » pour laisser passer les informations temporelles pertinentes et dans la position « allumé » lorsqu'il s'agit d'arrêter le flux d'information. Le réservoir aurait pour fonction d'intégrer les pulsations de façon linéaire tant que l'événement temporel pertinent a lieu. Dans le deuxième stade les valeurs contenues dans ce réservoir sont emmagasinées en mémoire de travail et comparées au temps attendu pour cet événement particulier dans la mémoire de référence. Enfin, le troisième stade constitue le processus décisionnel entrepris pour adopter une règle de décision appropriée. Si les valeurs obtenues sont suffisamment proches des valeurs attendues, selon la règle de décision appliquée, alors une réponse peut être produite.

Les mécanismes de base de la perception temporelle semblent liés, comme exposé plus haut, au circuit fronto-thalamo-striatal. Dans le SVCF on retrouve certaines altérations cérébrales faisant partie de ce circuit. Plusieurs auteurs [2,5,12] ont mis en évidence chez les personnes atteintes par ce syndrome une augmentation du volume du noyau caudé, non en absolu mais relativement au volume cérébral diminué, par rapport à des individus non affectés.

Compte tenu des altérations du noyau caudé retrouvées dans d'autres études chez les personnes avec un SVCF, l'étude actuelle a comme premier objectif de répliquer les résultats suggérant un volume augmenté de cette structure chez les personnes atteintes de ce syndrome. En second lieu, nous nous proposons de comparer la performance à des tâches de perception/reproduction temporelle chez les participants témoins à celle des participants SVCF. Enfin, nous désirons examiner s'il y a un lien entre les modifications du volume du noyau caudé et la performance obtenue par les patients SVCF aux tâches de perception et de reproduction temporelle.

En ce qui concerne la structure anatomique du noyau caudé, nous nous attendons à une augmentation relative de son volume en relation au volume cérébral total chez les participants SVCF en comparaison de la même relation chez les participants du groupe témoin.

Pour l'évaluation de la perception/reproduction temporelle, deux tâches précédemment associées au phénomène de traitement temporel et concernant les ganglions de la base sont utilisées : une tâche de perception temporelle et une tâche de « finger tapping ». Dans la tâche de perception temporelle, nous formulons l'hypothèse que les individus avec un SVCF présenteront une acuité inférieure que celle des participants témoins lorsqu'il s'agira d'évaluer des intervalles temporels. Concernant la tâche de « finger-tapping », nous formulons l'hypothèse que le groupe d'individus SVCF démontrera une variabilité plus importante lorsqu'il s'agira de reproduire une cadence présentée auditivement, en comparaison à un groupe témoin de même âge moyen.

Enfin, nous testerons également l'hypothèse d'un lien entre la performance à ces tâches de perception et de reproduction temporelle et le volume relatif du noyau caudé calculé à l'IRM structurale. Nous prévoyons de pouvoir observer une corrélation entre le degré de changement du noyau caudé et les performances à la tâche de perception temporelle.

Méthode

Participants

Trente enfants et jeunes adultes âgés de 6–32 ans (âge moyen de 16,64 ans et écart-type de 8,25 ans), sex ratio de 1,31 (F/M), avec un SVCF ont participé à cette étude. Ces participants ont un QI moyen de 71 avec un écart-type de 11,4. Les sujets ont été recrutés à travers les associations des parents. Chez tous les patients SVCF de l'échantillon la microdélétion du chromosome 22 au niveau 22q11.2 a été confirmée à l'aide de la technique d'hybridation par fluorescence in situ.

Le groupe témoin est constitué de 38 individus de développement normal, âgés de six à 39 ans (âge moyen de 15,66 ans et un écart-type de 9,62 ans), sex ratio de 1,23 (F/M). Le QI moyen de ce groupe est de 112 avec un écart-type de 13,6. Toutes les personnes ont été recrutées au moyen d'un dépliant distribué dans plusieurs écoles publiques de Genève. Les parents et les sujets ont pris part avant leur entretien d'admission à une minutieuse sélection téléphonique menée par un pédopsychiatre entraîné, et qui a examiné leur profil psychologique et psychiatrique passé et présent. Durant leur visite, les sujets et leurs parents ont répondu aux questionnaires « Child Behavior Checklist » (CBCL) ou « Symptom Checklist-90-Revised » (SCL-90) afin d'écartier des troubles neurologiques et psychiatriques.

Les groupes ont été appariés pour la latéralité manuelle mesurée à l'aide du questionnaire de latéralité manuelle d'Edinburgh [19]. Pour tous les participants de l'étude un consentement écrit a été demandé selon les protocoles approuvés par la Commission d'éthique de la faculté de médecine de l'université de Genève.

Procédure et matériel

Tâches de perception et de reproduction temporelle

Au cours des tâches les participants sont placés à un mètre environ d'un ordinateur portable Toshiba Satellite 2520 CDT. Les réponses sont enregistrées au moyen d'un boîtier de réponses sérielles (Psychology Software Tools Inc.). L'administration des stimuli et l'encodage de réponses sont gérés par le logiciel Eprime 1.0. Le boîtier de réponses sérielles comprend cinq boutons (1 cm × 1 cm) alignés à l'horizontal et espacés d'environ 10 mm.

Tâche de perception temporelle. Cette tâche, décrite dans l'article de Debbané et al. [4], permet de tester la discrimination de courts intervalles temporels (< 1 seconde) présentés en modalité auditive. Le stimulus est constitué d'un son d'une fréquence de 1109 Hz et de 65 décibels. Chaque essai présente deux sons de manière séquentielle, à la suite desquels le participant désigne le son le plus long en appuyant sur la touche correspondante au premier ou au second son. L'expérimentateur prend le soin de vérifier la compréhension de cette distinction pendant l'énonciation des consignes ainsi que lors des trois premiers essais. Le premier stimulus présenté est toujours de même longueur (400 millisecondes) et le deuxième stimulus est de longueur variable, suivant le premier par un intervalle inter-stimuli de 1000 millisecondes. Une procédure en escalier est utilisée : chaque réponse correcte donne lieu à une diminution de dix millisecondes de la variabilité entre le premier et le deuxième son, une réponse incorrecte donne lieu à une augmentation de dix millisecondes de cette même variabilité. Le seuil perceptif est calculé en identifiant pour chaque sujet les six derniers points de variation de la courbe de réponses. Chaque point de variation correspond à la valeur temporelle du stimulus pour laquelle une réponse passe de correcte à incorrecte et vice-versa. Un total de 45 essais est proposé aux participants.

Tâche de reproduction temporelle. La passation est constituée de 20 sons d'une durée de 200 millisecondes, séparés par un intervalle cible. Le stimulus auditif est un son d'une fréquence de 1109 Hz et de 65 décibels créé à partir du logiciel KinkyBeep. Les participants doivent appuyer une touche avec leur index dominant au rythme de la série de sons présentés, et de continuer d'appuyer au même rythme une fois la série terminée. Trois niveaux d'intervalles inter-sons différents sont proposés dans l'ordre suivant : 325, 550 et 450 millisecondes. Les trois « stimulus onset asynchronies (SOAs) », représentant la somme du stimulus (200 millisecondes) et des intervalles inter-sons, sont respectivement de 525, 750 et 650 millisecondes. Les réponses des participants sont enregistrées pendant les 15 secondes qui suivent l'arrêt de la série de sons. La variabilité du rythme produit à l'intérieur de chaque essai est calculée avec une mesure de l'écart interquartile (IQR).

IRM

Des images par résonance magnétique du cerveau de chacun des participants sont obtenues au moyen d'un scanner Philips Intera 1.5T. Les images sont acquises dans l'orientation coronale, avec un gradient permettant d'obtenir des images volumétriques tridimensionnelles suivant les paramètres suivants : temps de répétition

(TR) = 35 millisecondes, temps d'écho (TE) = 6 millisecondes, angle de prise = 45°, nombre d'excitations = 1, matrice de l'image = 256 × 256 pixels, champ de vue = 24 cm, épaisseur des tranches : 1,5 mm, 124 tranches, résolution dans le plan : 0,94 × 0,94 mm.

Les images ont été segmentées et mesurées avec le Software BrainImage 5.2.4 de l'université de Stanford utilisant des étapes déjà décrites par d'autres auteurs [22]. Le cerveau est isolé des structures extracérébrales et segmenté en classes tissulaires (matière grise, matière blanche, liquide céphalo-rachidien), pour permettre de mesurer le volume du noyau caudé. Chaque image cérébrale est réalignée dans un plan défini par les commissures antérieure et postérieure (plan « AC-PC », selon la dénomination de Talairach et Tournoux [27]). Sur ces images coronales réalignées, le noyau caudé est d'abord séparé de la matière blanche et du liquide céphalorachidien de manière semi-automatisée, et ensuite isolé manuellement des autres structures de matière grise qui l'entourent (putamen, hippocampe, thalamus). Le volume du noyau caudé ainsi délimité est divisé en tête (*head of the caudate*, HC) et corps (*body of the caudate*, BC) grâce à la grille dynamique de Talairach.

Les tracés des noyaux caudés ont été effectués par deux experts (DGM et MS) ignorant l'appartenance des images à l'un ou l'autre groupe de notre étude (SVCF versus contrôle). Une corrélation inter-juge a été calculée pour le volume du noyau caudé (« intraclass correlation coefficient ») sur dix sujets définis au hasard et nous avons obtenu une valeur de $\alpha = 0,968$ à droite et de $\alpha = 0,986$ à gauche.

Résultats

Analyse volumétrique du noyau caudé

Les valeurs moyennes du volume du noyau caudé par hémisphère sont présentées dans le Tableau 1. Après ajustement pour les différences de volume total intracrânien, une augmentation significative du volume total relatif du noyau caudé ainsi que de celui de la tête a été retrouvée chez les patients SVCF par rapport aux participants témoins. Le volume du corps du noyau caudé n'a pas dévoilé de différence significative entre les groupes. Cela suggérerait que la différence retrouvée au niveau du volume total de cette structure dépend de l'augmentation importante du volume de la tête de ce noyau (Tableau 1).

Tâches de perception et de reproduction temporelle

Les sujets présentant un SVCF montrent un seuil perceptif plus élevé ($M = 45,99$, $SD = 17,99$) dans la tâche de perception temporelle en comparaison aux participants témoins ($M = 30,47$, $SD = 16,34$). L'Anova permet de mettre en évidence un important effet de groupe qui indique que les participants avec un SVCF ont un seuil perceptif significativement plus élevé que les participants du groupe témoin ($F = 13,85$, $p = 0,000$).

Dans la tâche de reproduction temporelle les résultats montrent que les patients avec un SCVF présentent un IQR plus important ($M = 57,95$, $SD = 19,16$) que les participants du

Tableau 1 Volume des différentes parties du noyau caudé par groupe (valeurs brutes et résiduelles par rapport au volume intracrânien total).

Noyau caudé	Syndrome vélocardiofacial (cm ³)	Contrôle (cm ³)	Syndrome vélocardiofacial - valeurs résiduelles	Contrôle - valeurs résiduelles	F	p
Total gauche	3,515 ± 0,589	3,394 ± 0,534	0,200 ± 0,516	-0,113 ± 0,476	6,713	0,012
Tête gauche	2,742 ± 0,511	2,517 ± 0,394	0,199 ± 0,476	-0,144 ± 0,351	11,661	0,001
Corps gauche	0,773 ± 0,174	0,877 ± 0,222	0,001 ± 0,145	0,031 ± 0,215	0,433	0,513
Total droite	3,689 ± 0,584	3,586 ± 0,504	0,152 ± 0,509	-0,128 ± 0,443	5,900	0,018
Tête droite	2,985 ± 0,473	2,745 ± 0,388	0,191 ± 0,414	-0,170 ± 0,344	15,369	0,000
Corps droite	0,703 ± 0,152	0,841 ± 0,170	-0,039 ± 0,148	0,041 ± 0,159	4,485	0,038
Total	7,203 ± 1,137	6,980 ± 1,002	0,351 ± 0,983	-0,241 ± 0,877	6,886	0,011
Total tête	5,727 ± 0,937	5,261 ± 0,0747	0,389 ± 0,838	-0,313 ± 0,656	15,059	0,000
Total corps	1,476 ± 0,298	1,718 ± 0,364	-0,038 ± 0,263	0,072 ± 0,345	2,084	0,154

groupe témoin ($M=46,44$, $SD=22,52$). L'Anova montre que cette différence est significative ($F=4,98$, $p=0,029$) suggérant ainsi que le groupe de patients SVCF démontre une plus grande variabilité dans la reproduction du rythme que des participants du groupe témoin.

Corrélation entre les tâches de perception/reproduction temporelle et le noyau caudé

Les résultats révèlent une corrélation négative entre le seuil perceptif et la taille du corps du noyau caudé ($r=-0,384$, $p<0,05$) chez les participants témoins. Aucune corrélation n'est significative dans le groupe de patients avec un SVCF (Fig. 1 et 2).

En revanche, les résultats obtenus à la tâche de reproduction temporelle ne corrélaient pas avec le volume du noyau caudé obtenu à l'IRM dans aucun des deux groupes évalués dans cette étude.

Corrélation entre les tâches de perception/reproduction temporelle et l'âge

Ces tâches sont différemment liées à l'âge selon le groupe considéré. En effet, chez les participants du groupe témoin, ces deux tâches de perception et de reproduction temporelle sont liées à l'âge des participants ($r=-0,330$, $p<0,05$ et $r=-0,422$, $p<0,01$ respectivement) alors que chez les participants présentant un SVCF, cela est vrai uniquement pour la tâche de reproduction temporelle ($r=-0,526$, $p<0,01$), la tâche de perception temporelle ne présentant aucun lien avec l'âge des sujets observés.

Corrélation entre le volume du noyau caudé et l'âge

Nos résultats montrent une corrélation positive entre le volume de la tête du noyau caudé et l'âge chez les participants du groupe témoin ($r=-0,337$, $p<0,05$). Chez les

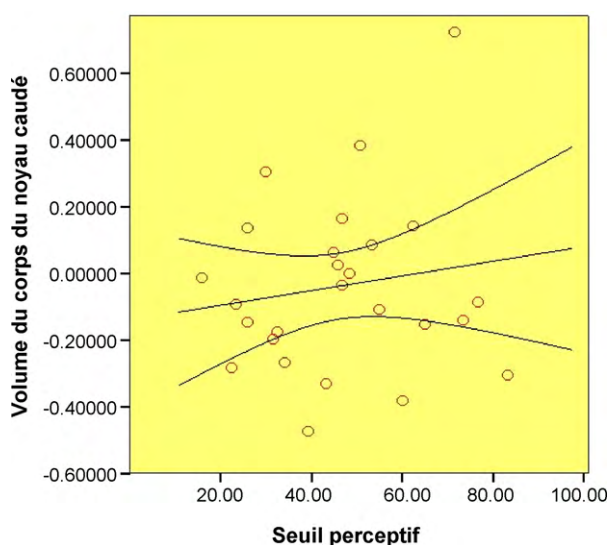


Figure 1 Corrélation entre le seuil perceptif et le volume du corps du noyau caudé groupe syndrome vélocardiofacial (SVCF) ($r=0,081$, $p=0,67$).

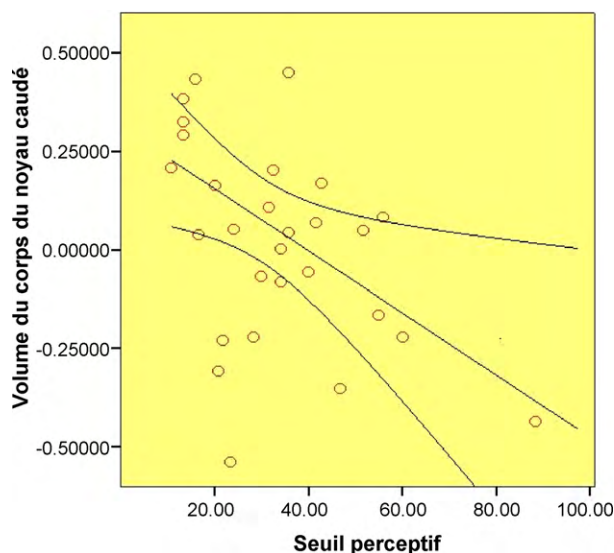


Figure 2 Corrélation entre le seuil perceptif et le volume du corps du noyau caudé dans le groupe témoin ($r=-0,384$, $p<0,05$).

participants avec un SVCF cette corrélation est retrouvée pour le volume de la tête ($r = -0,583$, $p < 0,01$) et le volume total du noyau caudé ($r = -0,544$, $p < 0,01$).

Discussion

Cette étude a permis de reproduire les résultats obtenus dans des études précédentes [2,5,12] quant à l'augmentation du volume total du noyau caudé chez les personnes affectées par le SVCF. En effet, l'analyse de l'IRM structurelle de chacun des participants a mis en évidence une augmentation bilatérale significative de la tête du noyau caudé et du volume total de ce noyau, une fois le volume ajusté au volume intracrânien total.

Certains auteurs [12] suggèrent que l'augmentation du volume de la tête et du corps du noyau caudé ainsi que la réduction de la matière grise et blanche du cortex préfrontal pourraient être les responsables d'une altération des connexions préfronto-striatales chez les enfants SVCF. Ce dysfonctionnement a été également associé à d'autres caractéristiques faisant partie du phénotype comportemental et cognitif des enfants SVCF telles que des déficits attentionnels, des fonctions exécutives, dans des tâches d'inhibition ainsi qu'avec une instabilité émotionnelle. Campbell et al. [2], de leur côté, ont mis également en évidence une augmentation du volume du noyau caudé chez des enfants SVCF mais seulement du côté droit. En outre, ces auteurs ont établi une relation entre ces modifications cérébrales au niveau du noyau caudé et des symptômes d'ordre émotionnel et relationnel mais non pas avec des fonctions cognitives comme c'est le cas de la présente étude. Plus spécifiquement, Debbané et al. [4] ont suggéré que l'augmentation du volume du noyau caudé pourrait perturber le circuit fronto-thalamo-striatal et les fonctions qui lui sont attribuées, telles qu'une représentation temporelle adéquate. Par ailleurs, de façon plus générale, Lenroot et Giedd [13] ont montré que dans le développement cérébral des sujets tout venants le noyau caudé suit une courbe en forme de U inversé, avec un pic à sept ans et demi pour les filles et à dix ans pour les garçons. Sowell et al. [26] ont également trouvé une diminution du noyau caudé avec l'âge dans un échantillon d'enfants et adolescents de sept à 16 ans. L'augmentation du volume du noyau caudé que nous trouvons chez les participants SVCF pourrait s'expliquer par un défaut d'optimisation des circuits impliquant cette structure.

D'autres auteurs [8,9,19] avaient déjà animé précédemment le débat autour du lien possible entre la sous-estimation des intervalles temporels et un substrat dans les ganglions de la base. L'exactitude de la perception temporelle, processus à l'œuvre dans la reproduction d'intervalles de temps réguliers constitue, selon O'Boyle et al. [18], l'une des mesures les plus consistantes de l'implication des noyaux gris centraux. Enfin, Harrington et al. [9] ont montré que les patients parkinsoniens, qui présentent des déficits au niveau du fonctionnement des ganglions de la base, obtiennent des seuils de discrimination temporelle sensiblement plus élevés que les participants témoins. Cela conduit à nouveau à la conclusion que ces patients sous-estiment les intervalles temporels séparant deux stimuli présentés séquentiellement. Cette

sous-estimation est également présente chez les individus atteints du SVCF, comme l'ont montré les résultats exposés plus haut. Nos hypothèses de l'existence à la fois d'un seuil perceptif plus élevé chez les patients SVCF et d'une variabilité plus grande au niveau de la reproduction d'intervalles temporels semblent bien être ainsi confirmées.

Quant au lien entre la performance aux tâches de perception et de reproduction temporelle proposées et le volume du noyau caudé, nous avons trouvé une corrélation négative entre le seuil perceptif et le volume du corps du noyau caudé chez les participants témoins suggérant que plus le volume du corps du noyau caudé est important, meilleure est l'acuité. Cette corrélation n'est pas retrouvée chez les participants SVCF, nous amenant à penser que l'altération du noyau caudé observée chez ces individus, pourrait induire une modification dans les relations entre cette structure et la fonction de perception temporelle qui y est associée. C'est du moins ce que suggèrent les différences de corrélation avec la tâche observées entre les deux groupes.

En outre, les tâches de perception et de reproduction temporelle s'avèrent différemment liées à l'âge selon le groupe considéré dans cette étude. Chez les participants du groupe témoin on trouve une évolution des performances à ces deux tâches avec l'âge, les participants devenant de plus en plus précis dans les estimations et la reproduction du rythme. Cela n'est pas le cas chez les participants présentant un SVCF pour qui cette évolution est présente exclusivement dans la tâche de reproduction temporelle. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les individus avec un SVCF perfectionnent leurs capacités motrices avec l'âge, ce qui leur permet d'améliorer leurs performances dans la tâche de reproduction temporelle mais ne présentent pas de progrès notable dans la perception du temps elle-même, essentielle à la réussite de la tâche de perception temporelle proposée dans cette étude.

La corrélation négative entre le volume du noyau caudé et l'âge, retrouvée dans nos deux groupes suggère que l'augmentation du volume du noyau caudé retrouvée chez les participants avec un SVCF n'est pas le produit d'une trajectoire développementale aberrante, mais plutôt d'une atteinte structurelle précoce qui persiste avec le temps.. De façon plus générale, Lenroot et Giedd [13] ont montré que dans le développement cérébral des sujets tout-venant le noyau caudé suivait une courbe en forme de U inversé, avec un pic à sept ans et demi pour les filles et à dix ans pour les garçons. Sowell et al. [26] ont également trouvé une diminution du noyau caudé avec l'âge dans un échantillon d'enfants et adolescents de sept à 16 ans. L'augmentation du volume du noyau caudé que nous trouvons chez les participants SVCF pourrait s'expliquer par un défaut d'optimisation des circuits impliquant cette structure.

Une dernière réflexion concernant d'autres régions cérébrales à l'œuvre dans la représentation temporelle s'impose. En effet, il serait déraisonnable de réduire un processus aussi complexe que celui de la perception/reproduction temporelle à la seule activité des ganglions de la base. Comme le propose le modèle créé par Santamaria (2002, cité par Meck et Benson [16]), deux systèmes parallèles rendraient compte de la totalité des intervalles de durée englobés par l'horloge interne. Ces deux

systèmes seraient accomplis l'un par le cervelet l'autre par les circuits frontostriataux mais seraient en coordination. Ils rendraient compte de la complexité du processus de représentation temporelle. Eliez, et al. [6] ont également montré une altération du vermis cérébelleux chez des individus présentant un SVCF, laissant supposer que ces altérations cérébrales, additionnées à celles observées au niveau des ganglions de la base pourraient, au moins partiellement, expliquer les difficultés rencontrées dans le traitement temporel dans le groupe de SVCF.

Un article d'IRMf exploratoire [21] a cherché à mettre en évidence le déroulement de l'activation cérébrale dans une tâche de perception temporelle. Cette étude a suggéré que les ganglions de la base seraient impliqués dans l'encodage des intervalles temporels assez tôt dans la séquence d'activation, alors que l'activité cérébelleuse n'était observée que tard dans la séquence, conduisant ainsi leurs auteurs à faire l'hypothèse que le cervelet serait impliqué dans d'autres processus que ceux de la stricte temporalité. Par conséquent, le traitement de l'information temporelle implique un réseau cortico-sous-cortical dynamique et complexe associé à différentes composantes.

Cette étude a permis d'explorer le lien entre l'intégrité du noyau caudé, et les performances obtenues à des tâches de perception et de reproduction temporelle. La corrélation retrouvée chez les participants témoins suggère qu'un fonctionnement différent pourrait être en jeu chez les patients SVCF en ce qui concerne leur représentation temporelle. Une étude d'IRMf pourrait permettre de tester l'hypothèse d'une activation différente chez les personnes atteintes du SVCF par rapport à des participants témoins. Des recherches futures permettront peut-être de mieux comprendre les processus à l'œuvre dans le traitement temporel chez cette population clinique afin de mieux adapter la prise en charge.

Remerciements

Cette étude a été possible grâce à l'appui du Fonds national Suisse pour la recherche au Prof. Eliez (3200-063135, 3232-063134 et PPO0B-102864) et au Dr. Marie Schaefer (323500-111165). Elle a également bénéficié du soutien partiel de l'institut NARSAD au Prof. Eliez, ainsi que de celui du centre d'imagerie biomédicale (<http://www.cibm.ch>). Les auteurs remercient Franck Henry de son aide dans l'obtention des images cérébrales des participants.

Références

- [1] Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, et al. The schizophrenia phenotype in 22.q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2003;160:1580–6.
- [2] Campbell LE, Daly E, Toal F, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain* 2006;129:1218–28.
- [3] Davalos DB, Kisley MA, Ross RG. Deficits in auditory and visual temporal perception in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 2002;7:273–82.
- [4] Debbane M, Glaser B, Gex-Fabry M, et al. Temporal perception in velo-cardio-facial syndrome. *Neuropsychologia* 2005;43:1754–62.
- [5] Eliez S, Barnea-Goraly N, Schmitt JE, et al. Increased basal ganglia volumes in velo-cardio-facial syndrome (deletion 22q11.2). *Biol Psychiatry* 2002;52:68–70.
- [6] Eliez S, Schmitt JE, White CD, et al. A quantitative MRI study of posterior fossa development in velocardiofacial syndrome. *Biol Psychiatry* 2001;49:540–6.
- [7] Elvevag B, Brown GD, McCormack T, et al. Identification of tone duration, line length, and letter position: an experimental approach to timing and working memory deficits in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2004;113:509–21.
- [8] Gibbon J, Malapani C, Dale CL, et al. Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:170–84.
- [9] Harrington DL, Haaland KY, Hermanowicz N. Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology* 1998;12:3–12.
- [10] Hinton SC, Meck WH. Frontal-striatal circuitry activated by human peak-interval timing in the supra-seconds range. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004;21:171–82.
- [11] Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986;45:19–34.
- [12] Kates WR, Burnette CP, Bessette BA, et al. Frontal and caudate alterations in velocardiofacial syndrome (deletion at chromosome 22q11.2). *J Child Neurol* 2004;19:337–42.
- [13] Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:718–29.
- [14] Lewandowski KE, Shashi V, Berry PM, et al. Schizophrenic-like neurocognitive deficits in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144:27–36.
- [15] Meck KE, Benson AM. Dissecting the brain's internal clock: how 542 frontal-striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain Cogn* 2002;48:195–211.
- [16] Murphy KC. Annotation: velo-cardio-facial syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:563–71.
- [17] Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:940–5.
- [18] O'Boyle DJ, Freeman JS, Cody FW. The accuracy and precision of timing of self-paced, repetitive movements in subjects with Parkinson's disease. *Brain* 1996;119(Pt 1):51–70.
- [19] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- [20] Piccini P, Brooks DJ. New developments of brain imaging for Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2006;21:2035–41.
- [21] Rao SM, Mayer AR, Harrington DL. The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci* 2001;4:317–23.
- [22] Reiss AL, Hennessey JG, Rubin M, et al. Reliability and validity of an algorithm for fuzzy tissue segmentation of MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:471–9.
- [23] Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34:798–804.
- [24] Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978;15:56–62.
- [25] Smith JG, Harper DN, Gittings D, et al. The effect of Parkinson's disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality. *Brain Cogn* 2007;64:130–43.

- [26] Sowell ER, Trauner DA, Gamst A, et al. Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:4–16.
- [27] Talairach T, Tournoux P. Coplanar stereotactic atlas of the human brain. New York: Thieme; 1988.
- [28] Tezenas Du Montcel S, Mendizabai H, Ayme S, et al. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet* 1996;33:719.
- [29] Volz HP, Nenadic I, Gaser C, et al. Time estimation in schizophrenia: an fMRI study at adjusted levels of difficulty. *Neuroreport* 2001;12:313–6.