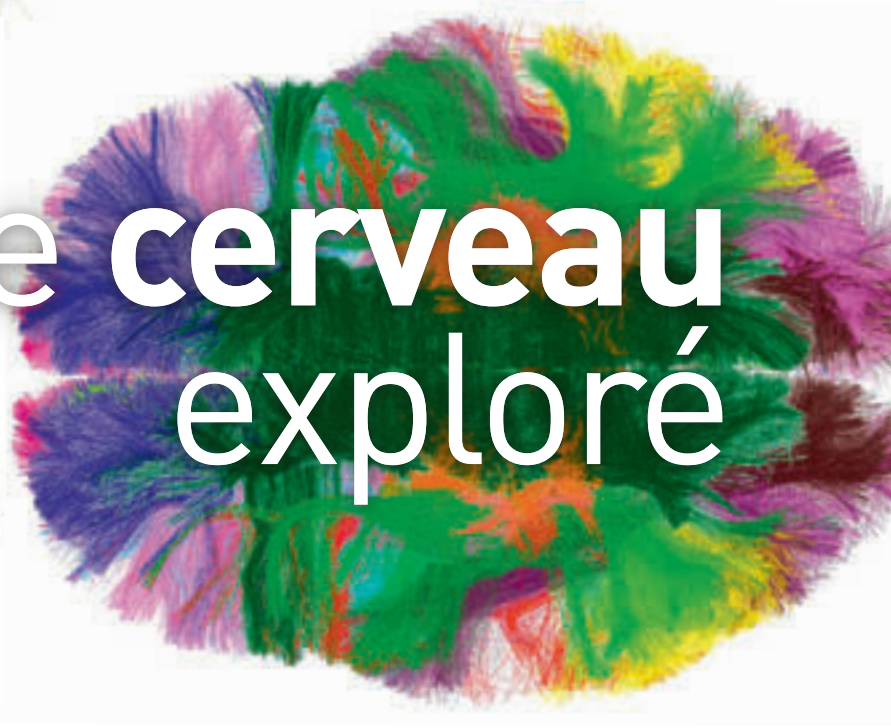
N° 62
Automne 2014

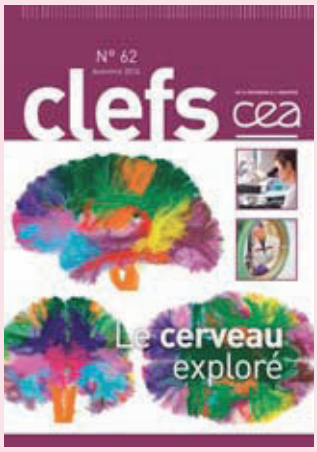
# clefs

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea



# Le **cerveau** exploré




Clefs CEA N° 62 – AUTOMNE 2014

**Image principale de couverture**
**Représentations de 38 faisceaux de substance blanche cérébrale (une couleur par faisceau) issues du premier atlas *in vivo* des connexions du cerveau humain. Chacune est l'assemblage d'images acquises chez 78 sujets de la base de données de neuroimagerie CONNECT/ Archi constituée à NeuroSpin, selon une coupe sagittale (verticale ; les coupes balaient le sujet de gauche à droite), coronale (verticale ; les coupes balaient le sujet d'avant en arrière) et transversale (horizontale).**
D. Duclap, B. Schmitt, A. Lebois, P. Guevara, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon/CEA-NeuroSpin

**Images en médaillon**
**haut : Plateforme d'histologie de MIRCen. Des coupes de cerveau marquées par différents indicateurs spécifiques sont examinées au microscope.**
C. Dupont/CEA

**bas : Préparation d'un radiopharmaceutique dans une enceinte blindée au Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ).**
P.-F. Grosjean/CEA

**Pictogramme des pages intérieures**
Alex Mit/Shutterstock.com

**Revue éditée par le CEA**
Direction de la communication
Bâtiment Siège
91191 Gif-sur-Yvette Cedex - (France)
Tél. : 01 64 50 10 00

**Directeur de la publication**
Xavier Clément

**Rédactrice en chef**
Martine Trocellier
martine.trocellier@cea.fr

**A participé à la préparation de ce numéro**
François Saint-Jalm

**Comité scientifique**
Claire Abou, Bernard Bonin, Jean-Pierre Bruhat, Catherine Fillet, Étienne Klein, Gérard Sanchez, Régine Trébossen

**Iconographie**
Florence Klotz

**Suivi de fabrication**
Lucia Le Clech

**Abonnement**
L'abonnement à la revue *Clefs CEA* (version papier) est gratuit.
Les demandes d'abonnement doivent être adressées, de préférence par Internet, à l'aide du formulaire disponible à l'adresse : http://www.cea.fr
ou par télécopie au 01 64 50 20 01

ISSN 0298-6248
Dépôt légal à parution

**Réalisation**
Efil – 3 impasse Pellerault – 37000 Tours
Tél. : 02 47 47 03 20 – www.efil.fr

Fabrègue imprimeur
(Saint-Yrieix-la-Perche)

**Réalisation des supports électroniques**
Calathea Paris - Tél. : 01 43 38 16 16
ISSN 1625-9718
*Clefs CEA* (En ligne)

À l'exclusion des illustrations, la reproduction totale ou partielle des informations contenues dans ce numéro est libre de tous droits, sous réserve de l'accord de la rédaction et de la mention d'origine.

**© 2014 CEA**

RCS Paris B 775 685 019
Siège social : Bâtiment Le Ponant D, 25 rue Leblanc, 75015 Paris

# Le cerveau exploré

**3** **Avant-propos,** *par Gilles Bloch*

**5** **La complexité du système nerveux : un défi pour les neurosciences,** *par Philippe Vernier*

## I. L'EXPLORATION NON INVASIVE DU CERVEAU

6 Introduction, *par Denis Le Bihan*

**8** **Imagerie cérébrale : une histoire sans fin,** *par Denis Le Bihan, Claude Comtat, Virginie van Wassenhove et Isabelle Texier*

9 La magnétoencéphalographie, *par Virginie van Wassenhove*

10 La tomographie par émission de positons

13 L'imagerie optique, *par Anne Planat-Chrétien, Vincent Poher, Jean-Marc Dinten et Isabelle Texier*

14 L'imagerie par résonance magnétique

**17** **Ouverture vers le futur,** *par Claude Comtat, Myriam Pannetier-Lecœur, Virginie van Wassenhove et Denis Le Bihan*

18 Les détecteurs à très bas champs, *par Myriam Pannetier-Lecœur*

22 L'infrastructure de recherche en imagerie FLI, *par Régine Trébossen et Franck Lethimonnier*

**23** **Le décodage cérébral : exemple de la vision,** *par Evelyn Eger et Bertrand Thirion*

## II. DÉVELOPPEMENT, APPRENTISSAGES ET PLASTICITÉ DU CERVEAU

26 Introduction, *par Ghislaine Dehaene-Lambertz*

**28** **Comment se développe le cerveau ?,** *par Ghislaine Dehaene-Lambertz*

**30** **L'apport des neurosciences pour les apprentissages : l'exemple de la dyslexie,** *par Ghislaine Dehaene-Lambertz*

**34** **La dyscalculie, le sens perdu des nombres,** *par Manuela Piazza*

**36** **La plasticité cérébrale, un atout encore sous-estimé,** *par Jean-François Mangin et Stanislas Dehaene*

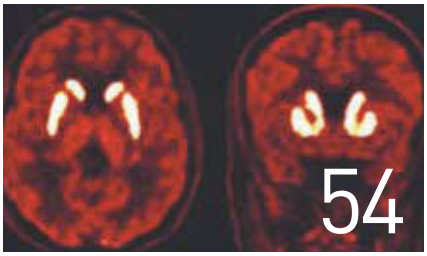
## III. ARCHITECTURE COGNITIVE ET CERVEAU

38 Introduction, *par Virginie van Wassenhove*

**40** **Structures syntaxiques et cerveau,** *par Christophe Pallier*

**42** **Vers une exploration scientifique de la conscience,** *par Sébastien Marti et Stanislas Dehaene*

**44** **Le temps est-il un « cas de conscience » ?,** *par Étienne Klein et Virginie van Wassenhove*




## IV. SANTÉ MENTALE ET VULNÉRABILITÉ


46 Introduction, *par Jean-Luc Martinot*

**48 L'adolescence, période de grande vulnérabilité,** *par Jean-Luc Martinot, Marie-Laure Paillère, Éric Artiges et Hervé Lemaitre*

**50 Addictions et imagerie,** *par Laurent Karila et Jean-Luc Martinot*

52 La dopamine

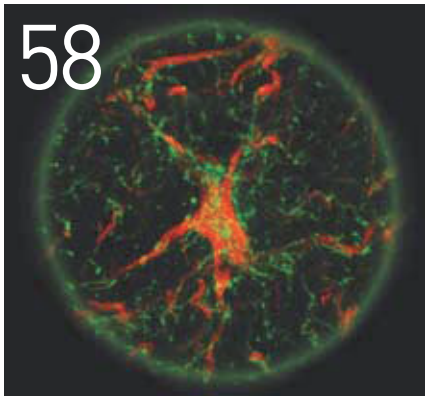
**53 Schizophrénie et trouble bipolaire,** *par Josselin Houenou, Éric Artiges, Samuel Sarrazin et Marie-Laure Paillère*

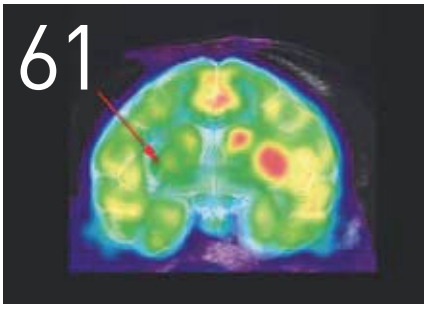

## V. LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES


56 Introduction, *par Philippe Hantraye*

**58 Comprendre les mécanismes de neurodégénérescence : l'apport de la modélisation,** *par Romina Aron Badin et Philippe Hantraye*

59 Les principales maladies neurodégénératives : origines et symptômes, *par Romina Aron Badin et Philippe Hantraye*



62 La plateforme d'innovation NeurATRIS, *par Simone Mergui*

**63 Thérapies cellulaires et géniques : des stratégies innovantes,** *par Philippe Hantraye et Stéphane Palfi*

65 Les vecteurs viraux pour le transfert de gènes, *par Alexis Bemelmans*

66 Maladie de Parkinson et thérapies

67 L'optogénétique pour cartographier les réseaux neuronaux, *par Stéphane Palfi*

**68 Les micro-nano-systèmes implantés,** *par François Berger*


## VI. FAIRE ÉMERGER DES BIOMARQUEURS DES DYSFONCTIONNEMENTS CÉRÉBRAUX


70 Introduction, *par Jean-François Mangin*

**72 La recherche sur le cerveau sur la piste du *big data*,** *par Jean-François Mangin*

73 Le CATI, un grand instrument pour l'imagerie des cohortes, *par Jean-François Mangin*

**75 L'imagerie, un lien entre la génétique et le phénotype,** *par Vincent Frouin*

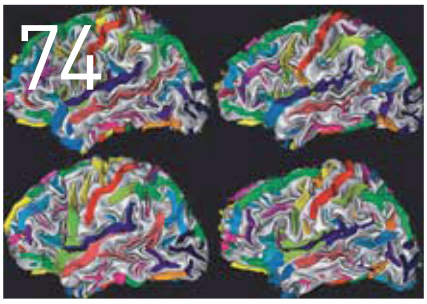
77 Lecture et variant génétique, *par Philippe Pinel*

**78 Variants géniques et vieillissement structurel du cerveau,** *par Fabrice Crivello et Bernard Mazoyer*

**81 L'exploration du cerveau change d'échelle,** *par Anne Flüry-Hérard et Jean-François Mangin*

**83 Institutions et organismes : qui fait quoi ?**

**85 Glossaire**

## Le CEA, acteur majeur en matière de recherche, de développement et d'innovation

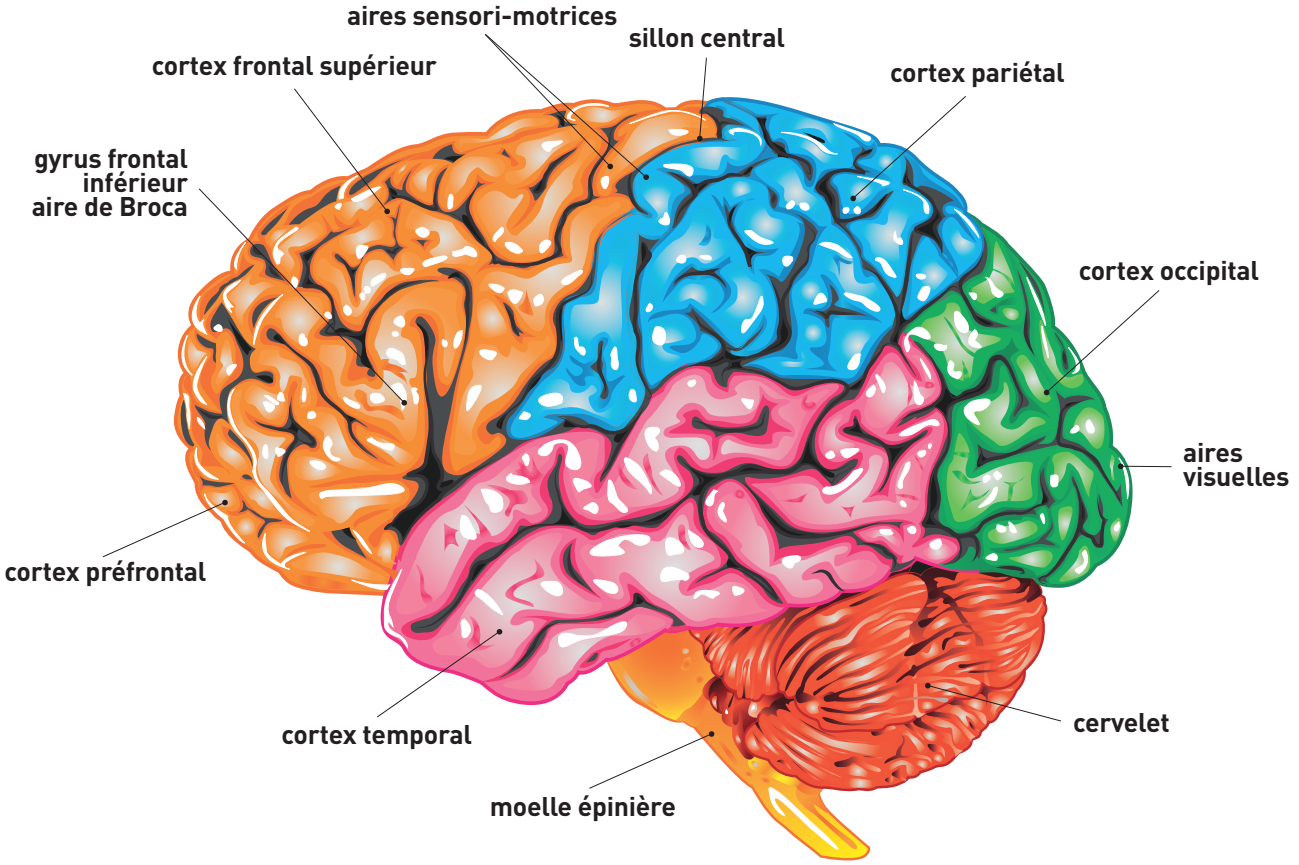
Le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives intervient dans quatre grands domaines : les énergies bas carbone (nucléaire et renouvelables), les technologies pour l'information et les technologies pour la santé, la conception et l'exploitation des Très grandes infrastructures de recherche (TGIR), la défense et la sécurité globale. Pour chacun de ces quatre grands domaines, le CEA s'appuie sur une recherche fondamentale d'excellence et assure un rôle de soutien à l'industrie.

Le CEA est implanté sur 10 centres répartis dans toute la France. Il développe de nombreux partenariats avec les autres organismes de recherche, les collectivités locales et les universités. À ce titre, le CEA est partie prenante des alliances nationales coordonnant la recherche française dans les domaines de l'énergie (Ancre), des sciences de la vie et de la santé (Aviesan), des sciences et technologies du numérique (Allistene), des sciences de l'environnement (AllEnvi) et des sciences humaines et sociales (Athena). Par ailleurs, une importance particulière est portée à l'enseignement et à l'information du public, afin de favoriser le transfert des connaissances et le débat sciences/société.

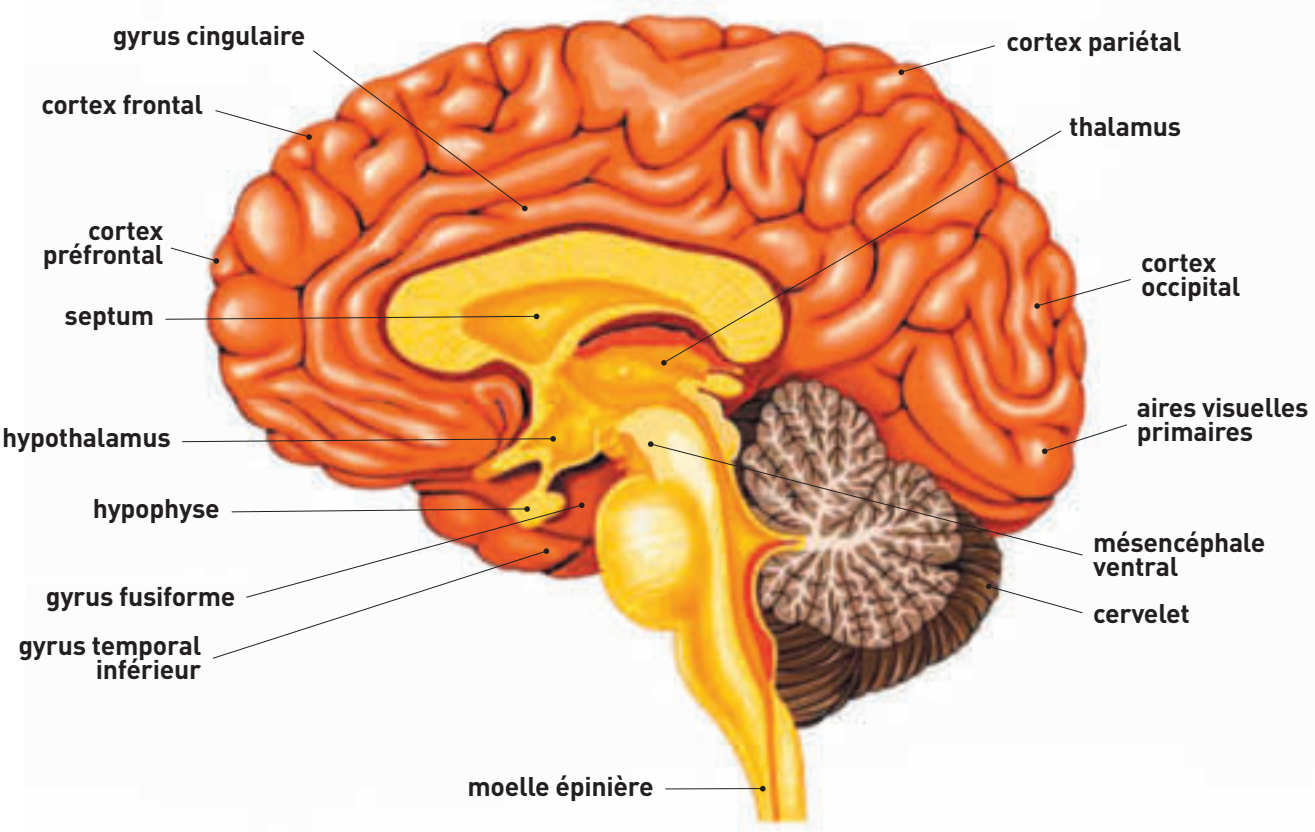
Reconnu comme un expert dans ses domaines de compétences, le CEA est pleinement inséré dans l'espace européen de la recherche et exerce une présence croissante au niveau international.

## Précisions

Les termes figurant dans le glossaire (p. 85) apparaissent en **bleu** dans les textes à leur première occurrence. Les institutions, organismes et projets indiqués en **vert** renvoient à la page 83. En pages 2 et 4, illustrations du cerveau humain (en entier et en coupes).




MedusArt/Shutterstock.com



# Avant-propos

CEA/L. Godard

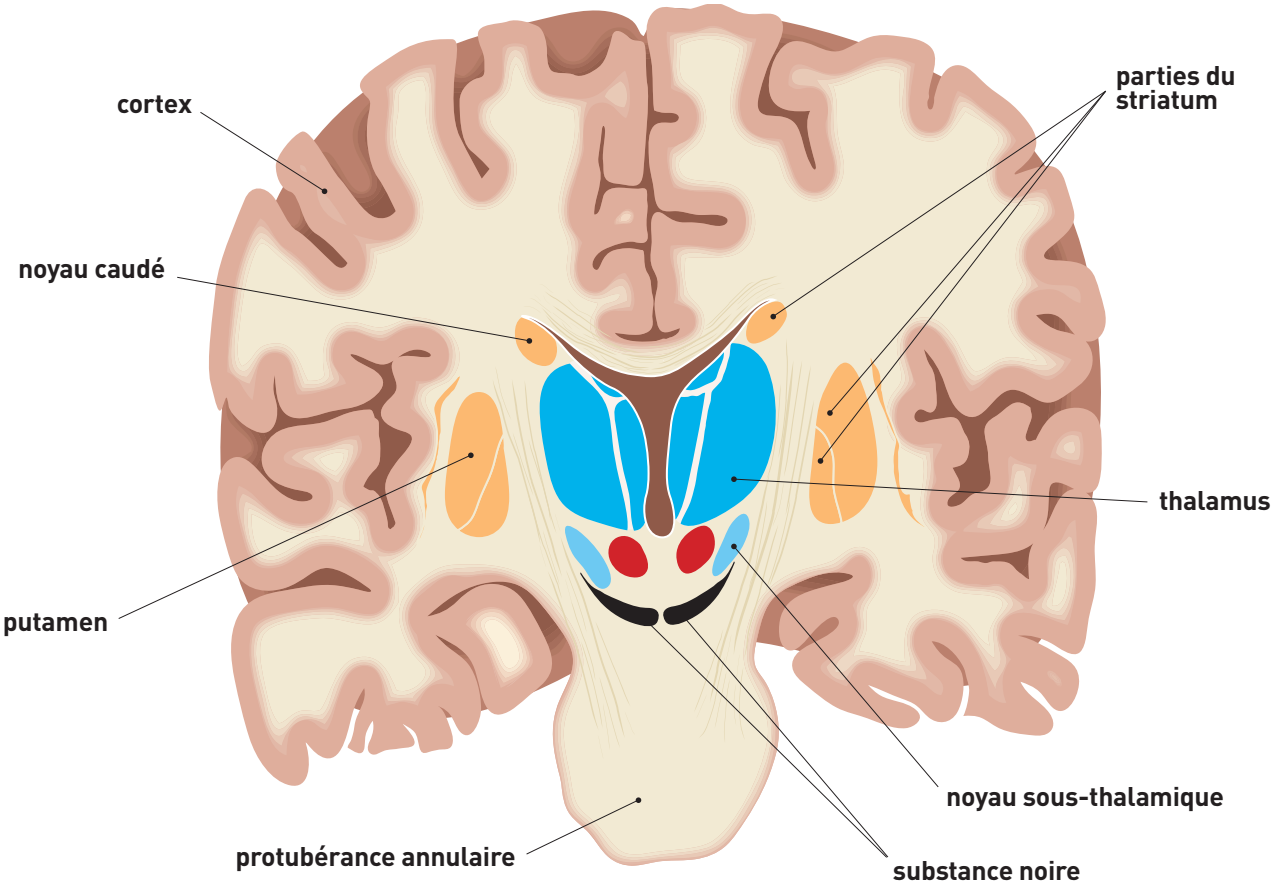
Porté par la vision stratégique de grands pionniers, le CEA s'est engagé depuis plus de cinquante ans dans des recherches sur le cerveau. Ce numéro de *Clefs CEA* est l'occasion de faire un état de l'art sur les avancées récentes de ces travaux, conduits le plus souvent en partenariat avec d'autres établissements de recherche, notamment l'Inserm, le CNRS, l'Inria, le Collège de France et l'Université Paris-Sud.

L'implication du CEA dans ce vaste domaine – représentant près de 20 % des recherches en biologie en France – provient initialement de l'utilisation de radio-isotopes artificiels pour explorer le cerveau en fonctionnement. Berceau de ces recherches dès 1958, le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) a accueilli à la fin des années 70 la première caméra TEP en France, puis au début des années 80 la première IRM « haut champ » à 2 teslas construite grâce au savoir-faire du CEA dans le domaine des champs intenses. Trois autres grandes infrastructures dédiées à la recherche sur le cerveau essaimeront à partir du SHFJ : Cyceron à Caen en 1985, NeuroSpin à Saclay en 2006 et enfin MIRCen à Fontenay-aux-Roses en 2009. Chacun de ces centres, tous rattachés à l'Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) de la Direction des sciences du vivant, héberge une plateforme instrumentale de haut niveau et des équipes de recherche en neurosciences, mixtes avec d'autres établissements, capables à la fois d'exploiter l'imagerie *in vivo* aux fronts de leurs recherches, y compris pour le transfert clinique, et de susciter de nouveaux défis pour les développements méthodologiques en imagerie. Ce dialogue stimulant entre neurosciences, recherche méthodologique et application médicale est également présent dans la nouvelle plateforme Clinatec, ouverte en 2012 à Grenoble par la Direction de la recherche technologique et dédiée au développement de traitements innovants des maladies cérébrales s'appuyant sur les micro-nano-technologies.

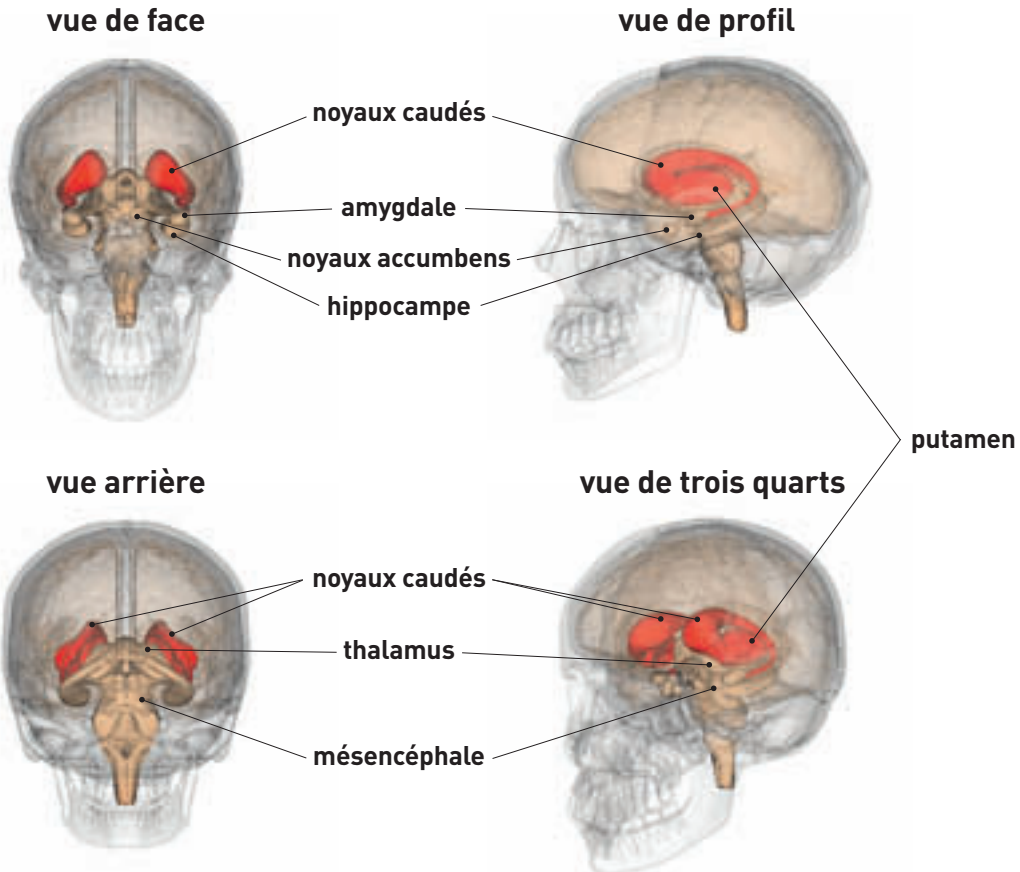
Cette longue aventure rapidement esquissée est encore appelée à se développer. Ainsi, plus de 30 ans après la première IRM à 2 teslas, la collaboration entre biologistes et physiciens du CEA prépare l'arrivée d'une IRM à 11,7 teslas, qui sera à nouveau une première mondiale. Ensuite, dans le cadre de l'Université Paris-Saclay, le CNRS et l'Université Paris-Sud ont décidé de rapprocher leurs forces de recherche en neurosciences au sein d'un nouvel institut qui sera ouvert en 2017 à proximité de NeuroSpin. Enfin, le CEA participe avec ses partenaires à la grande initiative européenne, le *Human Brain Project*, destinée à simuler le fonctionnement du cerveau humain. C'est donc toujours en s'appuyant sur ses atouts internes, notamment dans le domaine de la physique, de l'ingénierie et des grands instruments, mais aussi sur ses partenariats dans un cadre national et international, que le CEA a l'ambition de poursuivre sa contribution significative à la recherche sur le cerveau.

**« Plus de 30 ans après la première IRM à 2 teslas, le CEA prépare l'arrivée d'une IRM à 11,7 teslas, qui sera à nouveau une première mondiale. »**

**> Gilles Bloch**
Directeur des sciences du vivant du CEA




Blamb/Shutterstock.com




Images generated by Life Science Databases (LSDB)

# La **complexité** du système nerveux : un défi pour les **neurosciences**

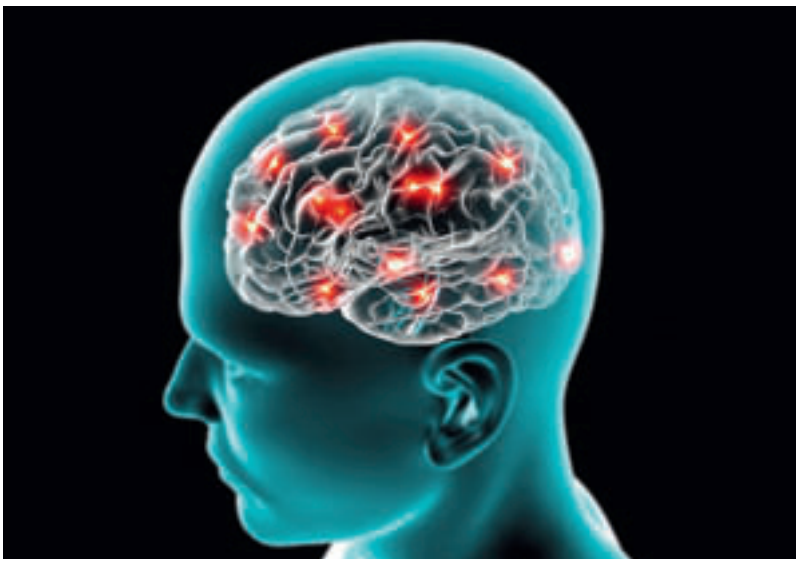
Notre conscience du monde et de nous-mêmes est univoque et cohérente, elle s'impose à nous comme une évidence. En revanche le cerveau humain, d'où émane cette conscience, est constitué d'une myriade d'éléments distincts. Comment mettre de l'ordre et donner un sens à cet assemblage de molécules, de cellules, de **synapses** et autres connexions, de réseaux et de systèmes ? Comment ces systèmes qui se reconfigurent à chaque instant contribuent-ils à produire actions et représentations, idées et comportements, pensées et sentiments, et finalement cette conscience ?

L'étude du **système nerveux** est entrée dans l'ère des sciences de la complexité : il y aurait plus de synapses dans un cerveau humain que d'étoiles dans 1 500 galaxies comparables à la Voie lactée... Les caractéristiques du cerveau répondent bien au concept d'« émergence », cette propriété d'un système ne pouvant pas être déduite de la somme des comportements individuels des éléments qui le composent. Il convient donc d'observer, de mesurer et de manipuler expérimentalement le cerveau à toutes les échelles de son fonctionnement, du plus petit au plus grand (des molécules au cerveau entier), du plus rapide au plus lent (de la milliseconde aux années).

Cette exploration au cœur du temps et de l'espace cérébral constitue un triple défi. Le premier est instrumental et méthodologique : les extraordinaires développements de la microscopie, de l'imagerie cérébrale et de la neurophysiologie ont démultiplié les capacités d'observation et de mesure de l'activité à toute échelle. Ils ont consacré l'entrée des physiciens – ceux de l'optique, du magnétisme, de la physique nucléaire – dans les neurosciences mais aussi l'apport des chimistes qui inventent de nouveaux moyens pour visualiser et modifier l'activité du système nerveux. Ces méthodes complètent celles de la **génétique**, de la physiologie et de la biologie moléculaire et cellulaire, tout aussi imaginatives, que l'on pense aux indicateurs des taux de calcium intracellulaires ou à l'optogénétique, par exemple.

Le deuxième défi est expérimental : il s'agit d'exploiter les progrès de l'instrumentation et de développer les modèles animaux appropriés à l'analyse des réseaux moléculaires ou cellulaires, couplée à l'observation des comportements. De nombreux organismes – des mouches et des vers, des poissons et des oiseaux, des rongeurs et des primates non humains – sont convoqués dans le champ des neurosciences pour permettre de poser correctement les questions de l'organisation dynamique et multi-échelle des fonctions cérébrales, de leur mesure et de leur quantification. Il est également souhaitable de reproduire, modéliser les principaux mécanismes des pathologies humaines, neurodégénératives par exemple. Le coût social des maladies du système nerveux est le plus lourd de l'ensemble des pathologies, et les avancées thérapeutiques ont pâti de l'absence de bons modèles animaux.

Le troisième défi est conceptuel et théorique : de par son hétérogénéité, sa variabilité et sa complexité, le système nerveux pose de sérieux problèmes de traitement et de formalisation des données, devenues gigantesques. Ces questions sont familières aux physiciens, informaticiens et mathématiciens, mais il n'est pas aisé de rapprocher des communautés qui se connaissent encore mal. C'est certainement le domaine où le volontarisme de grands projets comme le *Human Brain Project* peut être le plus efficace pour relever la gageure qu'est la reconstruction du fonctionnement du cerveau humain à tous les niveaux de son organisation.

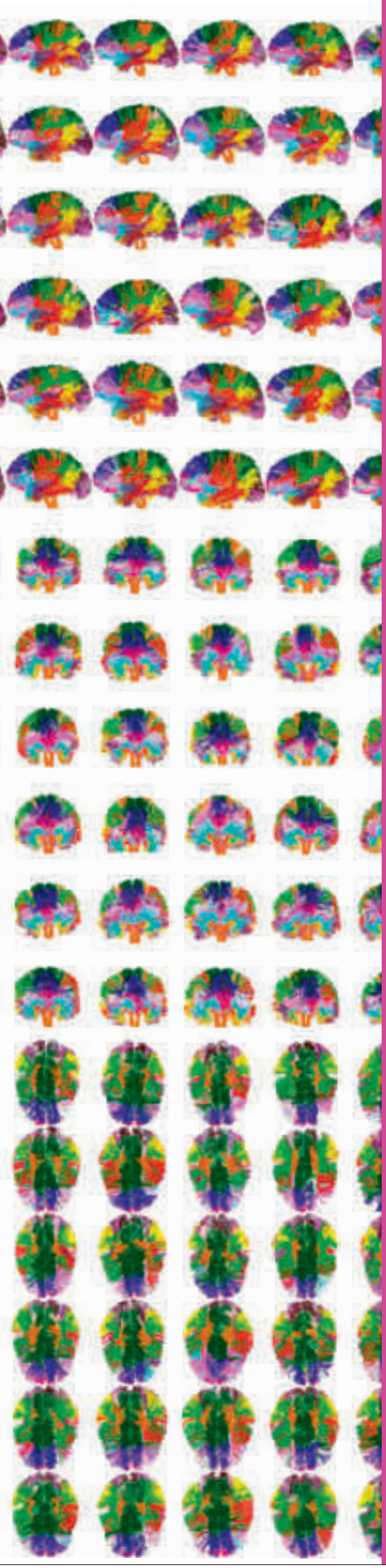


Naeblys/Shutterstock.com

Les neurosciences s'intéressent notamment au décryptage du fonctionnement de notre « machine à penser », de la molécule au cerveau entier, et à la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents des maladies neurologiques.

Dans tous ces domaines les équipes du CEA sont aux avant-postes. Leurs apports dans le développement de l'instrumentation en imagerie cérébrale, des approches expérimentales et théoriques, des **biomarqueurs** ou des interventions exploratoires et thérapeutiques leur confèrent une place éminente sur la scène internationale.

**> Philippe Vernier**
Unité neurobiologie et développement
UPR 3294 CNRS, USC 1126 Inra
Institut de neurobiologie Alfred Fessard
*CNRS Gif-sur-Yvette*



Représentation des fibres de substance blanche (1 faisceau, 1 couleur) de cerveaux humains. Avec l'avènement de l'IRM de diffusion, il est devenu possible de réaliser une cartographie fine des connexions intracérébrales, à partir de sujets vivants.

CEA

# I. L'EXPLORATION NON INVASIVE DU CERVEAU

Comment observer le cerveau vivant, protégé qu'il est par la boîte crânienne ? Et sera-t-il un jour possible de le « voir penser » ? L'exploration du cerveau vivant ne deviendra réalisable qu'avec l'irruption de la physique en médecine. Tout commence avec la mesure de l'activité électrique cérébrale, qui donne un électroencéphalogramme (EEG). Les techniques d'imagerie du cerveau proprement dites apparaîtront durant le dernier tiers du XX$^{e}$ siècle. Pour obtenir une image, il faut trouver un signal physique auquel des régions cérébrales dissemblables par leur nature, leur activité ou leur métabolisme réagissent de manière différenciée. Des phénomènes aussi divers que le rayonnement X, la radioactivité ou la résonance magnétique nucléaire seront mis à contribution. Les mathématiques interviennent pour reconstruire l'image, donc localiser dans le cerveau l'origine des signaux captés à l'extérieur. D'autres calculs sont essentiels pour recréer le caractère tridimensionnel des images ou encore faire apparaître des contrastes invisibles sur les images natives.

Les techniques d'exploration cérébrale par IRM se partagent actuellement en trois grandes catégories. L'imagerie anatomique fournit des détails, parfois très fins, sur la forme et le volume des différentes parties d'un cerveau. L'imagerie fonctionnelle, quant à elle, établit des cartes de l'activité cérébrale dans diverses conditions ou en réponse à des stimuli variés. L'imagerie par IRM de diffusion permet, entre autres, d'obtenir des cartes de la connectivité cérébrale. La tomographie par émission de positons donne accès aux métabolites et aux neurotransmetteurs, tandis que l'EEG et la MEG (magnétoencéphalographie) fournissent des informations précieuses sur la temporalité des événements au sein du cerveau. Toutes ces modalités sont complémentaires et souvent exploitées conjointement. Beaucoup reste pourtant à faire : continuer à améliorer les résolutions temporelle et spatiale, trouver de nouveaux signaux reflétant de plus en plus l'activité neuronale, réduire la durée des examens ou les artéfacts dans les images. C'est à ce prix que progressera notre connaissance d'un univers fascinant, le nôtre, celui de notre cerveau.

**> Denis Le Bihan**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

# Imagerie cérébrale : une histoire sans fin

**De l'électroencéphalographie à l'IRM par tenseur de diffusion, les techniques d'exploration et d'imagerie cérébrale se sont succédé, chaque innovation soulevant un peu plus le voile sur cet organe complexe et son fonctionnement.** Sources de connaissances fondamentales sur le cerveau sain ou malade, ces méthodes sont également devenues de précieux outils cliniques.

P.-F. Grosjean/CEA

Le système d'imagerie par résonance magnétique (IRM) 7 teslas de NeuroSpin.

La première image interne d'un corps vivant date de 1895. On y voit les os d'une main – et une alliance. Le physicien allemand Wilhelm Conrad Röntgen[1] a en effet utilisé les rayons X pour photographier la main de sa femme. Le corps humain est subitement devenu transparent ! Le cerveau, tissu mou protégé par le crâne, reste cependant hors d'atteinte de la radiographie, comme de toute technique d'exploration non invasive. La situation change en 1929, lorsque le neurologue allemand Hans Berger[2] publie le premier électroencéphalogramme (EEG) d'un homme. Il a pour cela posé des électrodes sur le scalp du patient afin de détecter l'activité électrique de son cerveau. Améliorée par le Britannique Edgar Douglas Adrian[3], cette méthode se généralise dans les années 1950. Aujourd'hui encore, l'électroencéphalographie reste très utilisée pour l'exploration fonctionnelle[4]. Ce « simple » tracé, qui reflète à la milliseconde l'activité cérébrale, apporte une aide précieuse dans la prise en charge de l'épilepsie, des troubles du sommeil ou de maladies infectieuses. Cependant, même en multipliant les électrodes, il est impossible de localiser précisément la source du signal électrique dans le cerveau. Tout au plus peut-on situer grossièrement les foyers épileptiques ou soupçonner, par l'absence d'activité, la présence d'une tumeur ou d'une zone détruite.

Les physiciens le savent : tout courant électrique crée un champ magnétique associé. Dès lors, pourquoi ne pas utiliser ce dernier pour observer l'activité cérébrale ? C'est la base d'une autre technique d'exploration fonctionnelle globale : la magnétoencéphalographie, ou MEG (voir l'encadré *La magnétoencéphalographie*, p. 9). Le physicien David Cohen, à l'Université de l'Illinois (États-Unis), capte les premiers signaux magnétiques cérébraux en 1968. Il faudra néanmoins attendre l'arrivée de magnétomètres très sensibles, les SQUIDs (*Superconducting QUantum Interference Devices*), pour commencer à construire des appareils MEG satisfaisants au début des années 1980. Encore faut-il installer ces derniers

(1) Wilhelm Conrad Röntgen a obtenu le tout premier prix Nobel de physique en 1901.

(2) Hans Berger s'appuyait sur la découverte de l'activité électrique du cerveau, due au scientifique et médecin britannique Richard Caton en 1875.

(3) Edgar Douglas Adrian – avec Charles Scott Sherrington – recevra le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1932.

(4) L'EEG reste la méthode de référence pour décréter la mort cérébrale.

Le premier électroencéphalogramme d'un homme enregistré en 1924 par le neurologue allemand Hans Berger et publié en 1929.

P. Stroppa/CEA

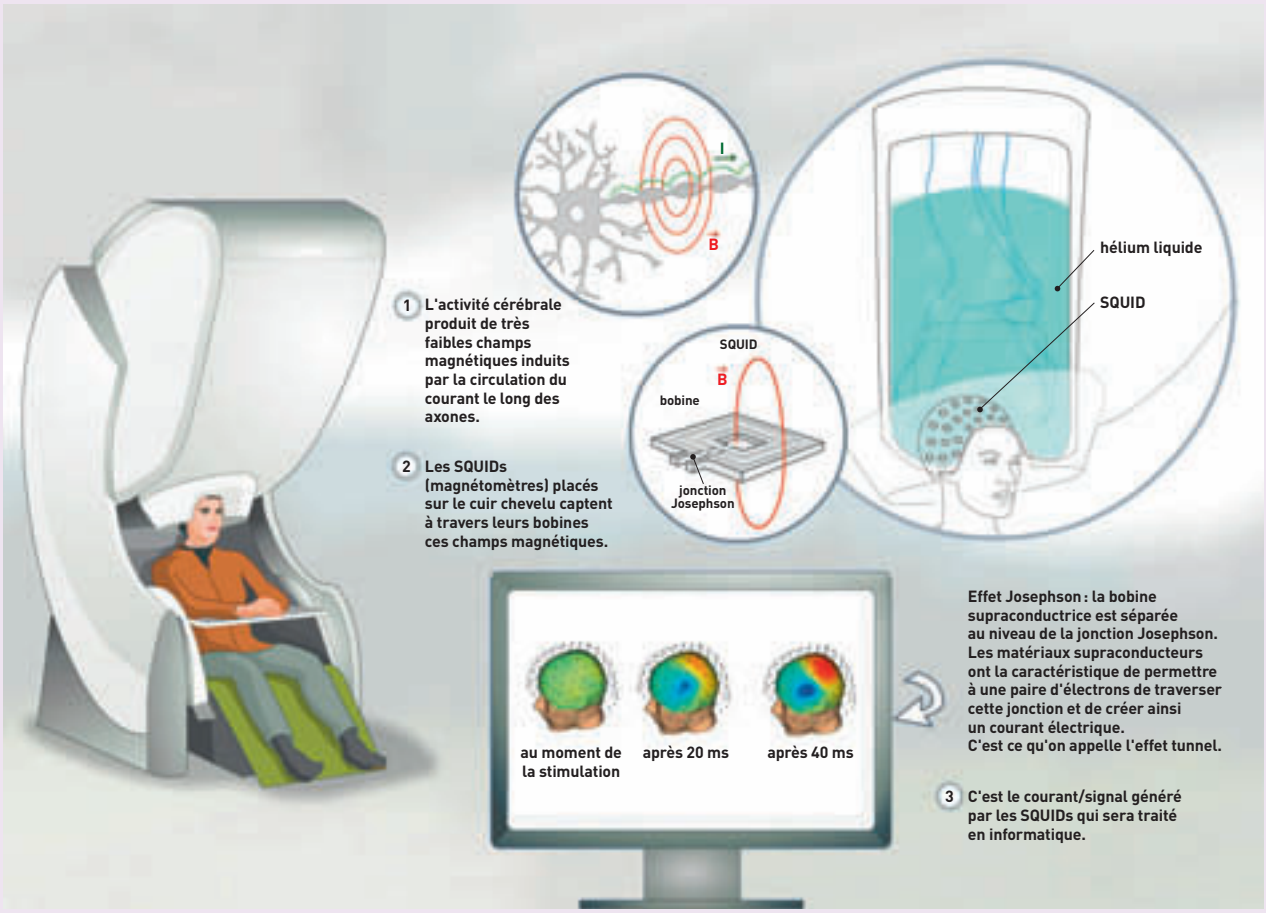
Dispositif de magnétoencéphalographie (MEG) installé à NeuroSpin. Pas moins de 300 capteurs enregistrent en continu les champs magnétiques émis par les courants circulant dans le cerveau. Ainsi, par reconstruction inverse, l'activité cérébrale est repérée dans l'espace et le temps pour accéder à la dynamique de traitement de l'information par le cerveau.

## La magnétoencéphalographie

La magnétoencéphalographie (MEG) enregistre l'activité magnétique du cerveau. Les signaux électromagnétiques trouvent leur origine dans la manière dont l'information circule dans le système neural : les neurones communiquent entre eux par le biais de changements électrochimiques locaux se propageant le long de leurs membranes et s'accumulant au niveau des synapses. Au sein de populations ou d'assemblées de neurones, ces changements donnent naissance à des courants électriques, donc nécessairement à des champs magnétiques. Ainsi, à grande échelle, les champs magnétiques enregistrés avec la MEG proviennent de l'activité électrique synchrone de quelques dizaines de milliers de neurones. Néanmoins, ces champs demeurent très faibles, de l'ordre du femtotesla (1 fT = $10^{-15}$ T), soit un milliard de fois plus petits que le champ magnétique terrestre, dont la valeur avoisine les 50 microteslas (1 µT = $10^{-6}$ T). La MEG utilise donc des capteurs très sensibles nommés SQUIDs (*Superconducting QUantum Interference Devices*), basés sur les propriétés supraconductrices des jonctions Josephson. La MEG est placée dans une chambre blindée et isolée par un mu-métal (alliage de nickel et de fer) afin de filtrer les bruits électromagnétiques environnants.

La principale qualité de la MEG réside en sa capacité à observer les processus cérébraux à la milliseconde près, et ce de manière non invasive. Les signaux enregistrés apportent une information pertinente sur le déroulement temporel de l'activité cérébrale et rendent ainsi possible d'enregistrer et de comprendre le « langage » neural en direct. À l'aide de méthodes pointues de résolution du problème inverse, l'origine des signaux MEG peut être localisée à quelques dizaines de millimètres près, sur la base de l'IRM anatomique d'un individu. La MEG a prouvé son utilité clinique dans le dépistage des foyers épileptiques, mais permet aussi et surtout d'interroger les bases neurales des grandes fonctions cognitives humaines.

> **Virginie van Wassenhove**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*




Principe de la magnétoencéphalographie.

dans des salles soigneusement protégées de toute influence extérieure, y compris du champ magnétique terrestre... Dotée d'une résolution temporelle de même ordre que celle de l'EEG, la MEG donne de meilleurs indices spatiaux car le crâne et le scalp ne déforment pas le champ magnétique (contrairement au champ électrique). Il faut toutefois combiner ses résultats avec des données anatomiques obtenues par une autre méthode – l'IRM anatomique – pour localiser correctement foyers épileptiques, dégénérescence neuronale ou conséquences de traumatismes ou d'ischémies. L'EEG et la MEG sont aussi des méthodes classiquement utilisées dans la compréhension de la perception et de la cognition humaine.

## L'exploration fonctionnelle du cerveau sain

Comment obtenir une image détaillée du cerveau en train de penser ? À tout le moins, comment visualiser les zones cérébrales activées lors de l'exécution d'une tâche précise ? La MEG et l'EEG donnent des indications précieuses sur le déroulement temporel de l'activité cérébrale lors de tâches cognitives complexes telles que la lecture ou l'imagerie mentale, et plus généralement, elles permettent de cartographier temporellement les fonctions cognitives. Cependant, les sources cérébrales de l'activité

## La tomographie par émission de positons

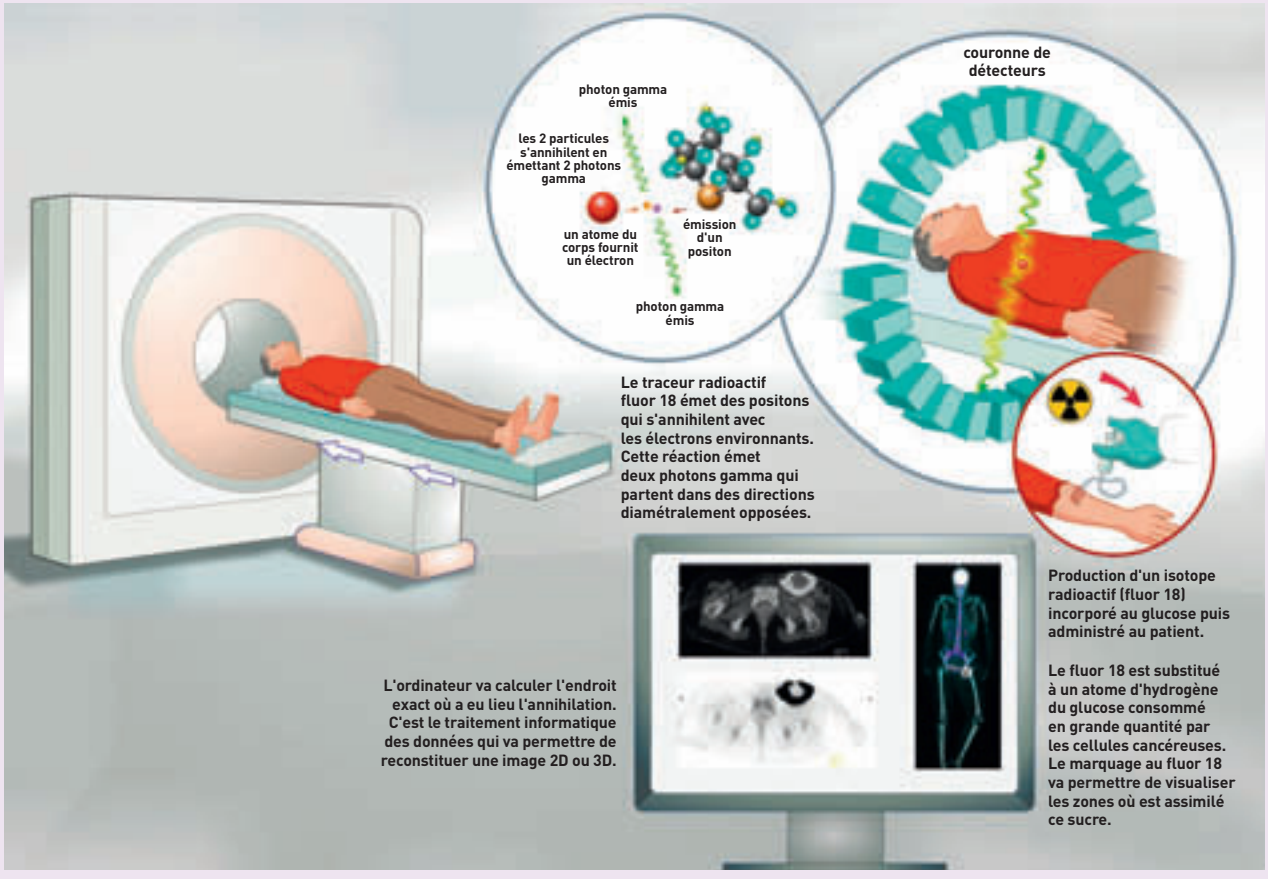
Cette technique repose sur un phénomène bien connu en physique nucléaire. Le noyau de certains éléments stables, lorsqu'il est bombardé par un proton, perd un neutron et devient instable, c'est-à-dire **radioactif**. Il retrouve une stabilité en émettant un **positon** – l'équivalent positif de l'électron – qui s'annihile presque immédiatement en rencontrant un électron dans le milieu environnant. L'annihilation provoque à son tour l'émission simultanée de deux **photons gamma**[1] dans des directions diamétralement opposées. Ainsi, pour capter ces derniers, il faut disposer une couronne de détecteurs autour du milieu à observer, et ne sélectionner que les paires de photons arrivant simultanément dans deux détecteurs opposés[2]. La source de positons se trouve nécessairement sur l'axe reliant les deux récepteurs. Il est donc possible, avec les méthodes de calcul propres à l'imagerie, de reconstituer une coupe du milieu émetteur puis éventuellement une image 3D en multipliant les coupes.

Les tissus vivants ne produisant pas spontanément de photons gamma, il est indispensable d'amener un élément émetteur de positons précisément à l'endroit que l'on veut visualiser, ceci grâce à l'injection d'une molécule marquée par un atome radioactif et spécifiquement choisie pour cibler un phénomène biologique. Le marqueur le plus employé est un analogue du glucose comportant un atome de fluor 18, le 2-désoxy-2-[$^{18}$F] fluoro-D-glucose, ou [$^{18}$F]-FDG. Le glucose étant le « carburant » des cellules, cette molécule est un bon marqueur du **métabolisme** énergétique. L'autre grand marqueur biologique, plus utilisé par les neuroscientifiques, est tout simplement de l'eau dont l'atome d'oxygène a été bombardé, donnant de l'oxygène 15. Aujourd'hui, de nombreux marqueurs TEP sont disponibles pour explorer la biochimie des cellules cérébrales et des tumeurs en particulier.

Étant donné la faible **période radioactive** de ces éléments (moins de deux heures pour le fluor 18 et deux minutes pour l'oxygène 15), il faut les produire sur place. Les centres d'imagerie TEP doivent par conséquent disposer d'un cyclotron (pour bombarder de protons les noyaux stables). Avec une **résolution spatiale** de quelques millimètres au mieux, la TEP est une excellente méthode d'exploration fonctionnelle mais pas d'imagerie anatomique. Elle est donc souvent couplée à l'IRM.

(1) Ces photons gamma ont une énergie caractéristique de 511 keV.

(2) En fait, ils arrivent presque en même temps puisqu'ils ne sont pas forcément émis au milieu de l'axe entre les deux récepteurs. L'intérêt de cette minuscule différence de « temps de vol » porte notamment sur la réduction du bruit dans l'image TEP reconstruite.




CEA/Corinne Beurtey

Principe de la tomographie par émission de positons.

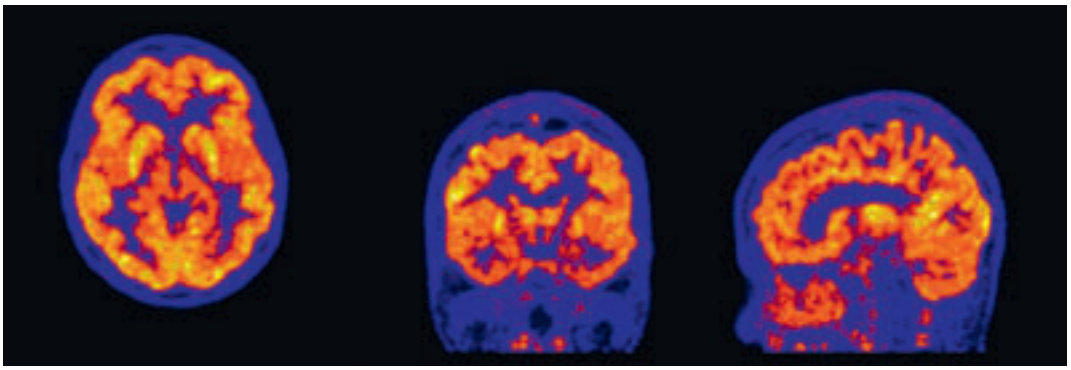
électromagnétique ne sont cartographiées qu'à quelques dizaines de millimètres près. L'obtention d'une plus grande **résolution** anatomique – au détriment de la résolution temporelle – devient l'affaire de la tomographie par émission de positons, ou TEP (voir l'encadré *La tomographie par émission de positons*, p. 10). La première application d'un émetteur de **positons** pour de l'imagerie médicale remonte à 1951. Le physicien Gordon L. Brownell et le neurochirurgien William H. Sweet du *Massachusetts General Hospital*, à Boston (États-Unis), visualisent alors des tumeurs cérébrales en plaçant deux détecteurs de part et d'autre de la tête du patient. Même s'il ne s'agit que d'imagerie planaire, ce dispositif a démontré l'intérêt médical de l'imagerie par émission de positons. La tomographie proprement dite naît au début des années 1970 avec l'adoption d'un algorithme de reconstruction tridimensionnelle développé par David A. Chesler, un membre de l'équipe de Gordon L. Brownell. Afin de mesurer simultanément les émissions sur 360°, de multiples caméras sont installées en cercle autour du sujet. Le premier appareil utilisé chez l'homme, le PETT III (*Positron Emission Transaxial Tomograph*) de Michael E. Phelps à l'Université Washington (Saint Louis, Missouri, États-Unis), compte ainsi 48 détecteurs de 5 centimètres de diamètre arrangés sur un anneau hexagonal. La majorité des dispositifs TEP construits à partir de 1980 sont basés sur ce principe. Les développements instrumentaux des détecteurs ont porté principalement sur une augmentation de leur sensibilité et sur leur miniaturisation afin d'améliorer la **résolution spatiale**. Aujourd'hui, les dispositifs TEP les plus performants en comptent plus de cent mille, de taille millimétrique. Par exemple, le HRRT (*High Resolution Research Tomograph*), qui possède la meilleure résolution spatiale pour l'imagerie cérébrale, est constitué de 119 808 détecteurs de 2 mm de côté arrangés sur 104 anneaux octogonaux. L'essor de la TEP, à partir des années 1980, est fortement lié au développement de **radiotraceurs** pour de multiples cibles pharmacologiques, en particulier pour l'étude du **système nerveux central**. La première synthèse au *Brookhaven National Laboratory* (Long Island, New York, États-Unis) en 1976 d'un dérivé marqué du glucose, le [$^{18}$F]-FDG, a un impact majeur dans l'évolution de la TEP (voir l'encadré *La tomographie par émission de positons*, p. 10). Il permet de mesurer *in vivo* le **métabolisme** cérébral régional du glucose. Cependant, une autre application **clinique** s'impose à partir de la fin des années 1990 : la détection de tumeurs malignes. Les examens TEP corps entier au [$^{18}$F]-FDG vont se révéler fort utiles pour le diagnostic et le suivi thérapeutique en **oncologie**. Ainsi dès les années 2000, la TEP se généralise dans les services hospitaliers de médecine nucléaire. La nécessité d'associer une localisation anatomique aux lésions tumorales détectées sur les images conduit les Américains David W. Townsend et Ronald Nutt à développer en 1998 un premier dispositif associant la TEP à un *scanner*(5) à rayons X. Dès lors, tous les dispositifs TEP commercialisés sont combinés à cette modalité d'imagerie anatomique.

Pour les neuroscientifiques, la TEP représente cependant tout autre chose : pendant une quinzaine d'années, elle sera l'unique technique d'imagerie

CEA/SHFJ

Étude du métabolisme régional du glucose en tomographie par émission de positons (TEP) réalisée pour une suspicion de cancer. Les images montrent des zones d'intense métabolisme glucidique (le cœur, le cerveau, les muscles, le foie). Ce métabolisme est physiologique. Aucune zone d'hypermétabolisme pathologique n'est décelée sur cette image. Cet examen en TEP est effectué pour le bilan d'extension des cancers.

(5) En fait, tout appareil qui « balaie » un échantillon à la recherche d'un signal physique est un *scanner*. Les dispositifs d'IRM en sont donc aussi.



CEA/SHFJ

Métabolisme cérébral du glucose chez un sujet sain. Les images sont acquises sur un système de tomographie par émission de positons (TEP) de très haute résolution spatiale qui permet de visualiser le métabolisme dans les circonvolutions du cortex.

fonctionnelle du cerveau sain. Comme toutes les méthodes d'exploration fonctionnelle cérébrale à venir, la TEP repose sur un postulat formulé en 1890 par les Britanniques Charles Smart Roy et Charles Scott Sherrington[3] puis confirmé par des neurochirurgiens : le débit sanguin augmente dans les régions activées du cerveau. Ce phénomène, encore mal expliqué, s'appelle le « couplage neurovasculaire ». Pour visualiser cela en TEP, on injecte au patient de l'eau marquée à l'oxygène 15, ce qui permet de suivre le flux sanguin. En vertu du couplage neurovasculaire, les zones cérébrales activées lors de l'exécution d'une tâche ou de la réception d'un stimulus se signalent par un débit supérieur d'eau marquée. Évidemment, il faut avoir réalisé au préalable une image du cerveau « au repos » pour repérer la différence, et définir très précisément la tâche pour éviter les activations parasites. À cet égard, c'est la TEP qui a posé les bases de la neuroimagerie fonctionnelle, c'est avec elle que les cogniticiens ont construit leurs méthodes et leurs protocoles, bref créé leur culture. Ses limites – outre la nécessité de disposer d'un cyclotron – tiennent à l'injection d'un produit **radioactif**, ce qui exclut les examens répétés ainsi que l'utilisation chez le bébé ou la femme enceinte. Par ailleurs, la très courte **période** (2 minutes) de l'oxygène 15 constitue une sérieuse contrainte pour les protocoles d'exploration fonctionnelle. Aujourd'hui, la TEP est la technique d'imagerie la plus performante pour l'imagerie moléculaire[6] du cerveau. Grâce à une grande diversité de radiotraceurs, elle est très utilisée en recherche clinique pour étudier des aspects complémentaires des différents **systèmes de neurotransmission** (transmission **dopaminergique**, **sérotoninergique**...), qui jouent un rôle essentiel dans la transmission de l'information entre les **neurones**.

## L'essor de l'imagerie anatomique

La première vraie révolution de l'imagerie médicale anatomique survient en 1972 avec l'arrivée de la tomodensitométrie (TDM), mieux connue du grand public sous le nom de *scanner*. Mis au point par l'ingénieur britannique Godfrey Newbold Hounsfield d'après les travaux du physicien américain Allan MacLeod Cormack[7], le *scanner* utilise les rayons X. Deux innovations essentielles différencient pourtant la TDM de la radiographie classique. Tout d'abord, la plaque photographique cède la place à des capteurs plus sensibles, donnant jusqu'à 2 000 nuances de gris au lieu des 4 traditionnelles – correspondant aux os, à l'eau, à la graisse et à l'air. Il est désormais possible de distinguer différents tissus. Et surtout l'ordinateur, par sa puissance de calcul, peut reconstituer des images en deux puis trois dimensions à partir de multiples mesures axiales[8]. Ce recours à l'informatique deviendra ubiquitaire en imagerie médicale.

En une dizaine d'années, la TDM s'impose à l'hôpital mais la présence du crâne, opaque aux rayons X, gêne considérablement sa mise en œuvre pour l'exploration cérébrale. En injectant un produit opacifiant (souvent à base d'iode) dans le sang du patient, les médecins peuvent toutefois observer la vascularisation cérébrale et repérer des **anévrismes**, des **angiomes**, voire des régions anormalement vascularisées laissant supposer la présence d'une tumeur. Malgré cela, la TDM n'est guère adaptée à l'imagerie cérébrale fine.

## L'IRM entre en scène

En 1973, le chimiste américain Paul Christian Lauterbur[9] propose un moyen d'exploiter le phénomène de résonance magnétique nucléaire (voir l'encadré *L'imagerie par résonance magnétique*, p. 14) pour faire des images anatomiques. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est née... même si son inventeur la baptise « zeugmatographie » ! Le physicien britannique Peter Mansfield[9] introduit en 1977 la technique d'imagerie écho-planaire, qui accélère considérablement l'acquisition des images. L'IRM est alors « mûre ».

Cette technique utilise des signaux émis par les noyaux des atomes d'hydrogène présents dans le corps, donc en particulier par les molécules d'eau. Autrement dit, contrairement à la tomodensitométrie, l'IRM ne « voit » pas préférentiellement les os mais les tissus mous. C'est donc l'instrument idéal pour explorer le cerveau. Les contrastes entre différentes zones cérébrales, par exemple entre les **substances grise** et **blanche**, ne tiennent toutefois pas tant à leur contenu en hydrogène – relativement homogène – qu'à un paramètre appelé temps de relaxation (voir l'encadré *L'imagerie par résonance magnétique*, p. 14). C'est le médecin américain Raymond Vahan Damadian qui introduit ce principe au début des années 1970. Il cherche alors à distinguer les tissus cancéreux des zones saines mais, en ajustant les contrastes, il est possible de voir bien d'autres choses avec la résonance magnétique.

Aujourd'hui, l'IRM « classique » offre une résolution spatiale d'une fraction de millimètre, en mettant en jeu des énergies très faibles et sans la moindre radioactivité. Elle est donc utilisable de manière répétée, et parfaitement adaptée aux bébés et femmes

P.-F. Grosjean/CEA

Images de cerveau humain acquises avec le système IRM 3 teslas de NeuroSpin.

(6) L'imagerie moléculaire est fondée sur l'exploitation d'un traceur incorporé dans un processus biochimique cellulaire et dont on repère le devenir grâce à un marquage spécifique de la technique d'imagerie.

(7) Godfrey Newbold Hounsfield et Allan MacLeod Cormack recevront le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1979.

(8) Cette reconstruction est basée sur un théorème de 1917 dû au mathématicien autrichien Johann Radon.

(9) Paul Christian Lauterbur et Peter Mansfield recevront le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2003.

enceintes. Ses seuls inconvénients connus sont le champ magnétique intense qui proscrit la présence de tout objet « aimantable » ou sensible au champ magnétique (*pacemakers*, etc.), et le bruit important de l'appareil en fonctionnement qui impose des protections auditives. Moyennant quoi elle est rapidement devenue l'instrument de choix pour l'imagerie anatomique du cerveau. L'exploration fonctionnelle, quant à elle, restera l'apanage de la TEP... jusqu'à l'apparition d'une nouvelle déclinaison de l'IRM. En effet, cette technique d'imagerie va se montrer particulièrement versatile.

## Le cerveau mis en lumière

Tant la TEP que l'IRM exigent des installations coûteuses. C'est pourquoi une technique relativement bon marché, non invasive, silencieuse, rapide – et même portable – a créé sa propre « niche » : l'imagerie optique (voir l'encadré *L'imagerie optique*, p. 13). L'idée d'utiliser la lumière pour scruter l'intérieur du corps humain remonte à plusieurs siècles. En 1831 le médecin britannique Richard Bright rapporte le cas d'un patient hydrocéphale dont il observe le crâne en transparence à l'aide d'une bougie placée derrière sa tête, l'examen étant réalisé dans l'obscurité totale. Après d'autres tentatives consistant à éclairer un organe à la lumière d'une bougie ou du jour et à observer à l'œil la lumière en ressortant, des études sont menées dans les années 1930 pour chercher à déceler des tumeurs du sein. Il s'agit d'illuminer le sein avec une lampe et d'examiner son ombre projetée. Mais les résultats se révèlent peu fiables et l'utilité clinique de l'imagerie optique est mise en doute. En fait, la lumière ne pénétrant que de quelques dizaines de **micromètres** dans les tissus biologiques, pendant longtemps la diffusion de la lumière par les tissus n'a permis de mesurer que les propriétés optiques à leur surface, comme les systèmes de microscopie. L'étude optique des tissus biologiques s'est donc très peu développée jusqu'à ce qu'en 1977, le chercheur américain Frans F. Jöbsis-vanderVliet de l'Université Duke (Durham, Caroline du Nord) démontre que la lumière **infrarouge** peut traverser des échantillons biologiques épais, y compris le cerveau, et fournir à la sortie une information utile. L'imagerie optique a dès lors connu un rapide essor et a trouvé un champ d'applications dans la détection d'hémorragies cérébrales et de lésions de la substance blanche, voire l'exploration fonctionnelle (variations des concentrations sanguines en surface du cerveau en fonction de l'activité cérébrale) ou métabolique.

## L'IRM devient fonctionnelle

Au début des années 1990, le règne sans partage de la TEP sur l'exploration fonctionnelle du cerveau se voit menacé par l'IRM. La première alerte, en 1991, est due à John Belliveau, du *Massachusetts General Hospital*, à Boston (États-Unis). Sa méthode repose sur l'injection d'un **agent de contraste**, à base de gadolinium, dans le sang du patient. En vertu du phénomène de couplage neurovasculaire, les zones activées du cerveau apparaissent alors à l'image puisque leur

## L'imagerie optique

L'imagerie cérébrale optique exploite la lumière dans la gamme du **proche infrarouge** (entre 700 et 900 **nanomètres**), capable de traverser d'importantes épaisseurs de tissu biologique. Elle existe sous plusieurs formes et appellations : spectroscopie en proche infrarouge (NIRS), topographie et tomographie optique diffuse (DOT) ou imagerie proche infrarouge (NIRI). Le principe reste cependant le même : une lumière infrarouge illumine un point du crâne puis est détectée à sa sortie à quelques millimètres de distance. Les spectres d'absorption des différentes molécules absorbantes (chromophores) rencontrées sur le trajet, telles que l'**oxyhémoglobine** ($HbO_2$) et la **déoxyhémoglobine** (**Hb**), sont analysés afin de remonter à leur concentration et distribution respectives, ainsi qu'au volume sanguin total. En multipliant le nombre de sources de lumière infrarouge et de détecteurs, il est possible de quantifier d'autres chromophores, comme par exemple la cytochrome oxydase, révélatrice de l'activité **métabolique**. Enfin, il a été également démontré que l'activité cérébrale pouvait être reliée à une variation du flux et du taux d'oxygénation du sang dans les zones actives du cerveau, même si des études sont encore en cours.

En fonction de l'application visée, plusieurs techniques d'acquisition sont possibles (continu, fréquentiel, temporel) avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients en termes d'informations extraites, de profondeur atteinte (quelques centimètres), de **résolution spatiale** (environ 1 cm) et **temporelle** (quelques millisecondes à plusieurs minutes). La géométrie adoptée pour les sources de lumière infrarouge et les détecteurs donne accès à des mesures ponctuelles locales de contraste ou à des cartes 2D/3D des paramètres optiques dans le cerveau.

La **topographie**, reconstruction d'une carte des concentrations sanguines dans une tranche de tissus (< 2 cm) à la surface du cerveau, a été employée chez l'enfant dès les années 2000 pour observer la réponse du **cortex** à un stimulus (activation fonctionnelle). Chez l'adulte, la **réponse hémodynamique** à des stimuli divers et la relation entre la consommation d'oxygène et la réponse neurovasculaire font l'objet de recherches depuis la fin des années 1990. Une technique plus récente, apparue à la fin des années 2000, la **DCS** (*Diffuse Correlation Spectroscopy*), complète ces mesures hémodynamiques par la mesure non invasive du flux sanguin cortical.

La **tomographie**, reconstruction volumétrique des paramètres optiques en profondeur (volume 3D complet), est mise en œuvre depuis les années 2000 chez le nouveau-né, dans le cadre de problématiques de détection de pathologies (hémorragies, leucomalacies – lésions de la **substance blanche** –, tumeurs) ou de suivi du développement de l'enfant.

Ainsi l'imagerie optique est-elle utilisée en neurosciences depuis une vingtaine d'années pour des **études précliniques** ou **cliniques** appliquées à l'adulte comme à l'enfant et au prématuré. Non invasive, portable, robuste et relativement peu coûteuse, elle constitue une approche intéressante pour visualiser l'activation cérébrale ou rechercher des pathologies.

> **Anne Planat-Chrétien, Vincent Poher, Jean-Marc Dinten** et **Isabelle Texier**
Institut Leti (Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information)
Direction de la recherche technologique
*CEA Centre de Grenoble*

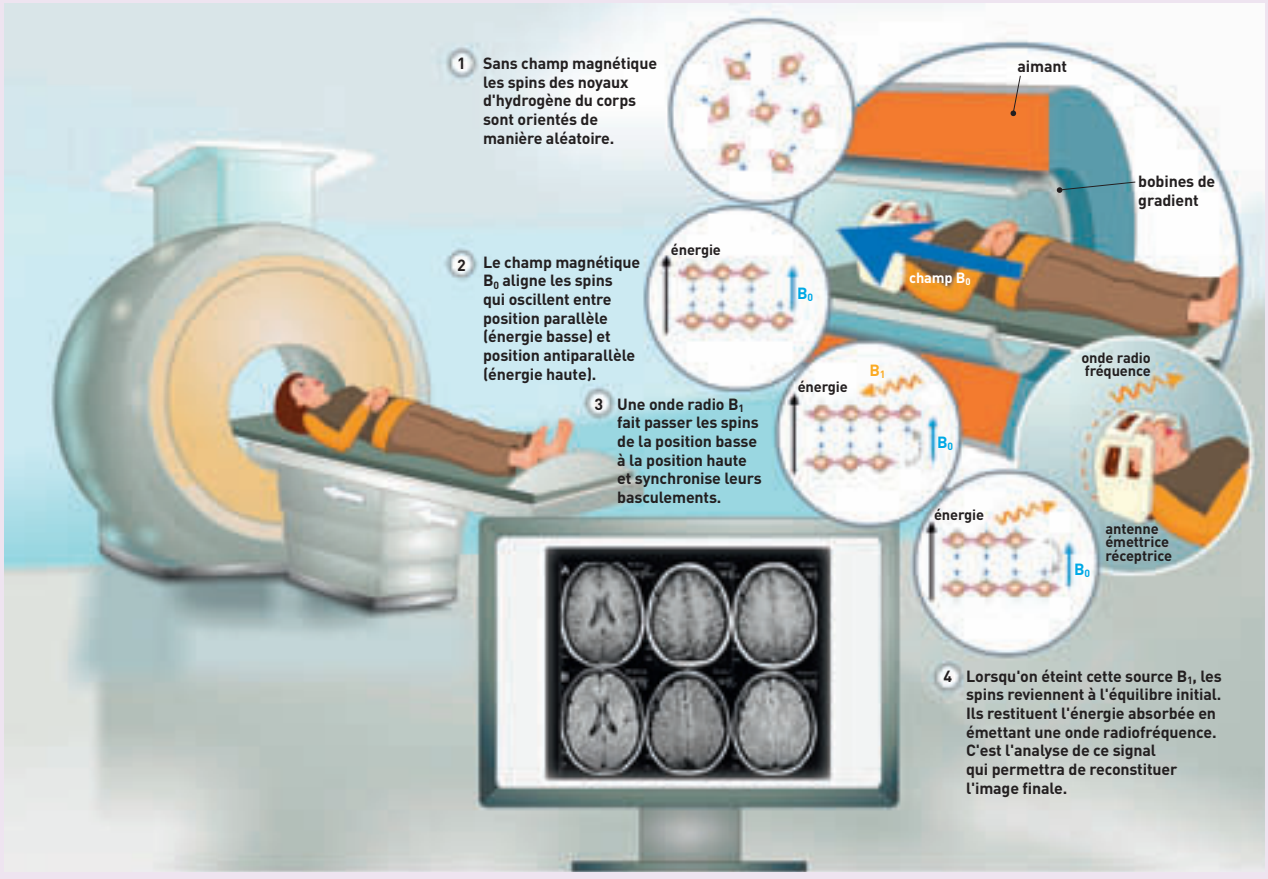
irrigation sanguine augmente. La méthode est très vite abandonnée puisqu'en 1992, trois équipes publient simultanément des articles fondant l'IRM fonctionnelle telle que nous la connaissons aujourd'hui. Elle s'appuie sur une observation faite sur le rat en 1990 par le physicien japonais Seiji Ogawa, alors aux laboratoires Bell (Murray Hill, États-Unis) : les vaisseaux sanguins deviennent plus apparents en IRM lorsque l'animal est privé d'oxygène. Les formes oxygénée (**oxy**) ou non oxygénée (**déoxy**) de l'**hémoglobine** n'ont en effet pas les mêmes propriétés magnétiques, et cela modifie le signal IRM des molécules d'eau voisines.
L'activation d'une zone cérébrale modifie-t-elle le niveau local d'oxygénation du sang, et peut-on le

## L'imagerie par résonance magnétique

En 1946, les physiciens suisse Félix Bloch et américain Edward Mills Purcell[1] découvraient le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN). Les noyaux de certains atomes, dont celui de l'hydrogène (proton $^1$H), possèdent un **moment magnétique** associé à leur **spin**. Celui-ci s'aligne sur la direction d'un fort champ magnétique ambiant, un peu comme l'aiguille d'une boussole mais en pouvant adopter l'un ou l'autre sens (parallèle ou antiparallèle) à cause de l'agitation thermique. Si on envoie alors une onde radio d'une fréquence propre à l'élément (42,6 MHz par tesla[2] pour l'hydrogène, par exemple), les spins parallèles au champ absorbent de l'énergie et se mettent en position antiparallèle. Simultanément les spins synchronisent leurs basculements successifs entre les deux positions – parallèle (énergie basse) et antiparallèle (énergie haute) – et les protons émettent une onde de même fréquence que l'on peut capter avec une antenne. Après un court « temps de relaxation », cette onde disparaît et les moments magnétiques retournent à leur orientation d'équilibre.
Comment en faire des images ? L'IRM repose sur le fait que la fréquence de résonance d'un noyau donné dépend du champ magnétique ambiant. En faisant varier celui-ci dans l'espace, il est alors possible de repérer l'origine des signaux réémis. L'opération, répétée dans différentes directions, permet de reconstruire des images en 2D, et même en 3D *via* les méthodes classiques de tomographie. L'IRM médicale s'intéresse essentiellement au noyau d'hydrogène, composant de la molécule d'eau présente dans la plupart des tissus, en particulier dans le cerveau.
Un système IRM se compose donc d'un gros électroaimant **supraconducteur** qui fournit un champ magnétique intense mais fixe, auquel on superpose un champ variable dans l'espace plus faible grâce à trois bobines classiques en cuivre appelées bobines de gradient, chacune orientée dans l'un des trois axes de l'espace. Des antennes émettrices et réceptrices pour les ondes radio complètent le dispositif. L'intensité du signal, et par conséquent la qualité des images, augmente avec le champ magnétique, d'où l'utilisation de champs fixes intenses, de l'ordre de 3 T en routine clinique, et bien plus pour certains appareils de recherche. Méthode non invasive, dotée d'une excellente **résolution spatiale**, l'IRM se décline en différentes modalités anatomique, fonctionnelle ou de diffusion.

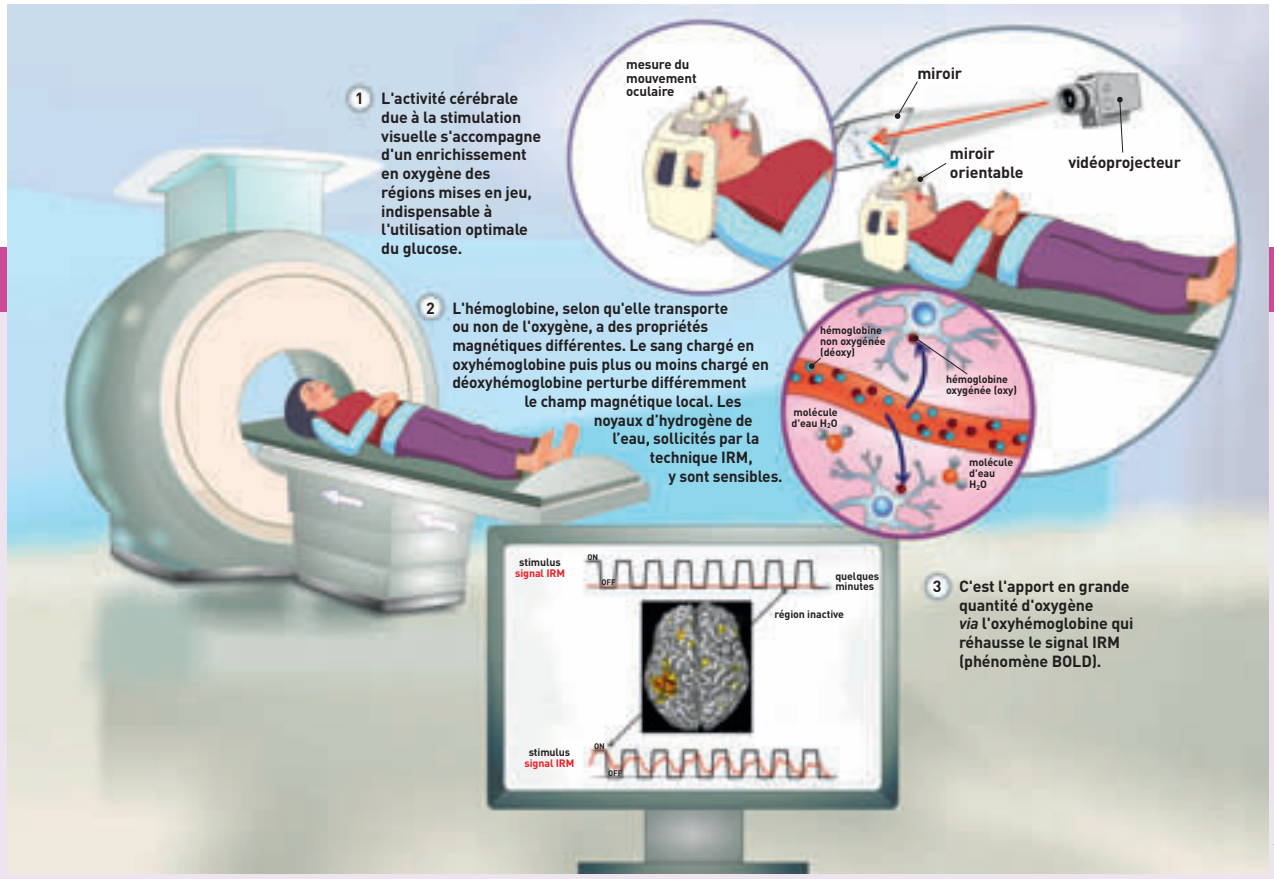
(1) Félix Bloch et Edward Mills Purcell recevront le prix Nobel de physique en 1952.

(2) Le tesla (T), unité du champ magnétique, représente environ 20 000 fois la valeur du champ magnétique terrestre à Paris.



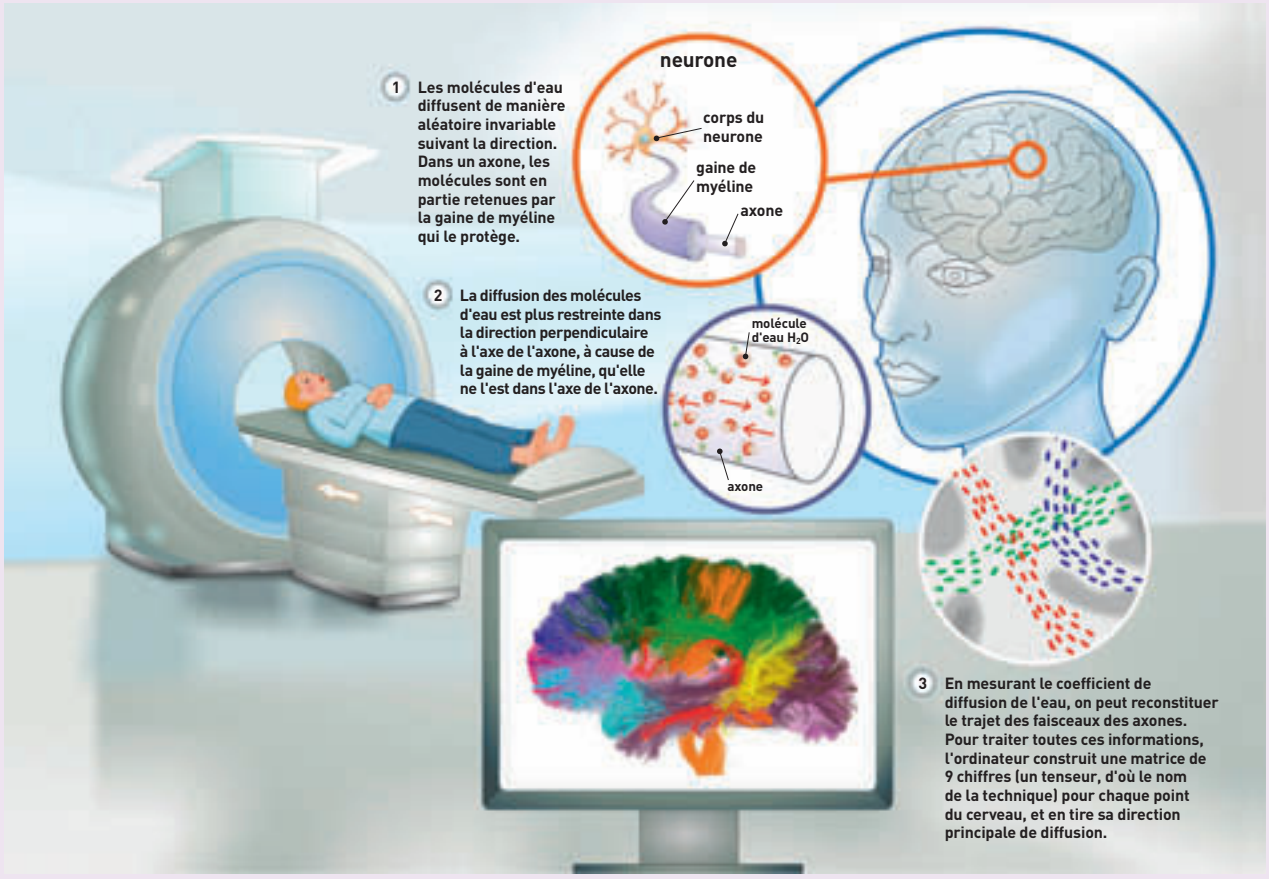

CEA/Corinne Beurtey

Principe de l'imagerie par résonance magnétique anatomique (IRMa).




CEA/Corinne Beurtey

Principe de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).




CEA/Corinne Beurtey

Principe de l'imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMd).

visualiser par IRM ? La réponse est oui aux deux questions, comme le montrent les trois équipes – celle de Seiji Ogawa avec l'Université du Minnesota à Minneapolis, celle de John Belliveau et celle de James S. Hyde au *Medical College of Wisconsin* – avec un test classique de réponse à un stimulus visuel, en l'occurrence un damier noir et blanc. L'IRM fonctionnelle, dite aussi BOLD (*Blood-Oxygen-Level Dependent*), fait son apparition. En réalité, les zones cérébrales activées n'apparaissent pas plus sombres, comme on pouvait s'y attendre, mais plus claires : l'augmentation locale du débit sanguin fait en effet plus que compenser la consommation accrue d'oxygène. Quoi qu'il en soit, il est désormais possible de repérer sans injection, sans radioactivité et sans cyclotron les zones cérébrales activées (voir l'encadré *L'imagerie par résonance magnétique*, p. 14).

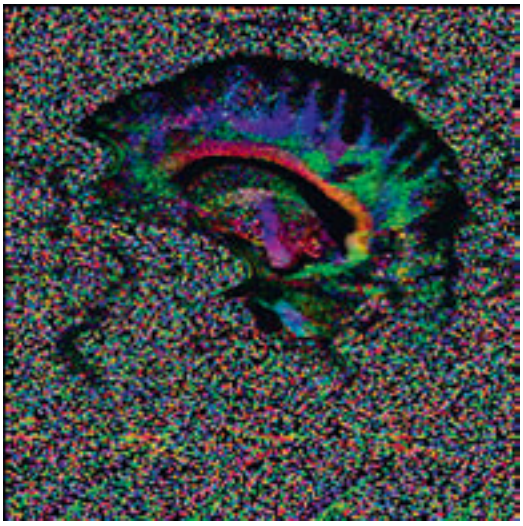
Plusieurs limitations demeurent cependant. Avec une résolution spatiale de quelques millimètres et un délai de quelques secondes entre le début de l'activité cérébrale et le maximum du signal, l'IRM fonctionnelle surclasse largement la TEP... mais n'atteint ni la finesse des unités neuronales fonctionnelles ni la rapidité des phénomènes cognitifs. Par ailleurs, le bruit élevé de l'appareil rend les études impliquant des tâches auditives difficiles – donc en particulier les protocoles à base de langage oral ou de musique – et il reste impossible d'introduire un quelconque matériel susceptible de s'aimanter dans le champ de l'aimant. À ces quelques exceptions près, l'IRM BOLD a supplanté la TEP pour les études cognitives. Les neurochirurgiens l'utilisent également pour repérer chez leurs patients les zones à traiter, ou au contraire à éviter, lors d'une intervention.

## Le câblage du cerveau

Malgré les images anatomiques détaillées, malgré le repérage des régions cérébrales activées, les fibres de substance blanche reliant les différentes zones **corticales** restent hors d'atteinte des neuroscientifiques. Il faut attendre les années 1990, et l'arrivée d'une nouvelle modalité d'IRM, pour pouvoir observer le « câblage » du cerveau. Son origine remonte aux années 1960. Les physiciens découvrent alors comment mesurer la diffusion de l'eau dans un milieu grâce à la RMN. Denis Le Bihan, du CEA, propose en 1985 d'en tirer une nouvelle modalité d'IRM, en supposant que l'eau ne diffuse pas de la même manière dans tous les types de tissus biologiques. Associée à la technique d'acquisition écho-planaire, l'IRM de diffusion – c'est son nom – trouve bientôt son utilité en clinique. En 1989, Michael E. Moseley, de l'Université de Californie (San Francisco, États-Unis), montre en effet qu'elle peut révéler une ischémie cérébrale à un stade très précoce, donc lorsque les dégâts ne sont pas encore irréversibles. Dès lors, elle devient un outil de choix pour la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Elle sera ultérieurement adaptée à la détection des tissus cancéreux.

Dès 1990, Michael E. Moseley récidive : il constate que, au sein de la substance blanche, l'eau ne diffuse pas de la même manière dans toutes les directions. Cette anisotropie est sans doute due au fait que l'eau se déplace plus facilement le long des **axones** qu'elle ne traverse la couche de **myéline** imperméable qui les entoure. En 1992, le biophysicien américain Peter J. Basser et Denis Le Bihan s'appuient sur ce résultat pour poser les fondations de l'IRM « par tenseur de diffusion ». Ce n'est cependant que vers la fin des années 1990, grâce à de nouvelles techniques informatiques de reconstruction d'images, qu'il devient possible de retracer en continu le trajet des fibres nerveuses. On parle dès lors de **tractographie** (voir l'encadré *L'imagerie par résonance magnétique*, p. 14). Outre son apport évident pour les neurosciences, cette technique intéresse les cliniciens pour la prise en charge de pathologies de la substance blanche, comme la sclérose en plaques. Des anomalies de « câblage » ont également été repérées dans certaines conditions pathologiques : schizophrénie, autisme, Alzheimer, alcoolisme chronique...

Les avancées techniques – parfois issues de découvertes fortuites – successives de l'imagerie ont donc ouvert autant de nouveaux domaines aux neuroscientifiques. Le cerveau n'est plus une boîte noire : il est aujourd'hui possible de l'examiner en détail, de le voir fonctionner, de comprendre son organisation. Aussi spectaculaires que soient ces avancées, il reste cependant des marges de progrès. Il serait en particulier souhaitable d'atteindre des résolutions spatiale et temporelle correspondant à l'échelle des phénomènes cérébraux fonctionnels.



P.-F. Grosjean/CEA

Image de tractographie obtenue sur le système IRM 7 teslas de NeuroSpin. Cette séquence d'acquisition en diffusion permet de visualiser l'orientation des faisceaux de fibres de la matière blanche en échelle de couleurs. On reconstruit à partir de ces orientations les faisceaux de fibres eux-mêmes.

> **Denis Le Bihan**[1], **Claude Comtat**[2], **Virginie van Wassenhove**[3] et **Isabelle Texier**[4]
[1]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

[2]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM)
CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot
Direction des sciences du vivant
*Orsay*

[3]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

[4]Institut Leti (Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information)
Direction de la recherche technologique
*CEA Centre de Grenoble*

# Ouverture vers **le futur**

Comment repousser les limites actuelles de l'imagerie cérébrale ? **La course vers une meilleure définition des images, tant spatiale que temporelle, se poursuit. Apparemment linéaire, ce progrès peut en réalité impliquer des sauts technologiques voire des changements de postulat scientifique.** Par ailleurs, le recours à une seule modalité d'imagerie ne fournit pas toujours assez d'informations cliniques ou scientifiques pertinentes. D'où la tentation de combiner plusieurs techniques en un appareil, ou une même installation…

P. Stroppa/CEA

**Dispositif combinant la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomodensitométrie (TDM) installé sur la plateforme d'imagerie biomédicale Cyceron à Caen (Calvados). Le recul sur une décennie d'exploitation de ces systèmes a permis d'apprécier, principalement en oncologie, la valeur ajoutée diagnostique de la bimodalité intégrée par rapport à des examens acquis sur deux appareils disjoints. D'où l'émergence d'une nouvelle génération de multimodalité d'imagerie.**

Si personne ne peut prévoir l'avenir, certaines évolutions « lourdes » de l'imagerie cérébrale se dessinent déjà pour les années à venir. Par exemple, peut-on améliorer la **résolution spatiale** de la MEG et de l'EEG, deux techniques anciennes et relativement « légères » qui restent cependant incomparables en termes de **résolution temporelle** ? La solution la plus évidente consiste à les combiner, pour créer la MEEG. La multiplication des capteurs répartis sur le scalp augmente en effet le nombre de signaux et donc facilite la résolution du « problème inverse », en l'occurrence la localisation des sources. En outre, l'information magnétique, insensible à la présence du crâne et du scalp, permet de corriger les déformations du champ électrique. Le laboratoire **NeuroSpin**, à Saclay, utilise ainsi une installation combinant 204 gradiomètres et 102 magnétomètres, pour la MEG, et jusqu'à 256 électrodes pour l'EEG.

## Magnétisme : de nouveaux outils

La nature oscillatoire de l'activité électromagnétique du cerveau est connue depuis longtemps, et caractérise des états de conscience généraux (veille ou sommeil par exemple). Plus récemment est apparue l'idée que des groupes de **neurones** distincts ayant une activité synchrone, c'est-à-dire oscillant selon la même fréquence, pourraient avoir un lien fonctionnel, au moins temporaire – ils pourraient par exemple traiter simultanément différents aspects du même objet. De nouveaux outils logiciels d'analyse des signaux, capables de repérer ces synchronismes dans la masse des données, sont aujourd'hui à l'étude. L'objectif est de révéler ainsi des connexions cérébrales fonctionnelles – et peut-être même anatomiques, même si cela reste hors de portée de l'EEG. Par ailleurs, des magnétomètres très sensibles et moins coûteux ont été mis au point pour la MEG

## Les détecteurs à très bas champs

La magnétoencéphalographie (MEG) détecte de façon totalement passive, et sans électrodes, le champ magnétique induit par l'activité neuronale (voir l'encadré *La magnétoencéphalographie*, p. 9). À la surface du crâne, ce champ a une intensité très faible, de l'ordre de quelques dizaines à quelques centaines de femtoteslas – 1 fT = $10^{-15}$ T. Les magnétomètres capables de mesurer de tels signaux, un milliard de fois plus petits que le champ terrestre, sont principalement les SQUIDs (*Superconducting QUantum Interference Devices*). Ils tirent profit des propriétés quantiques des matériaux supraconducteurs et doivent être refroidis à la température de l'hélium liquide (4 K) pour atteindre les performances requises. Les systèmes commerciaux comprennent un réseau d'environ 300 capteurs disposés tout autour du crâne, à l'intérieur d'un cryostat empli d'hélium liquide. Par ailleurs, en raison de la faiblesse des signaux cérébraux, le système MEG est installé dans une chambre blindée réduisant fortement les perturbations magnétiques dues à l'environnement (lignes d'alimentation, déplacement de véhicules, transports en commun...).

Un nouveau type de magnétomètre très sensible a été développé ces dernières années au Service de physique de l'état condensé (SPEC) de la Direction des sciences de la matière (DSM) du CEA, afin de proposer une technique alternative ne nécessitant qu'un refroidissement à l'azote liquide (77 K). Cette solution s'avère moins coûteuse, tant en termes de consommation que de fabrication, car la conception d'un cryostat étanche à l'azote liquide est beaucoup moins complexe que pour l'hélium. Ce capteur, dit «mixte», s'appuie sur l'électronique de spin, qui exploite les propriétés de transport de l'électron en fonction non seulement de sa charge électrique, mais aussi de son moment magnétique ou spin. Ainsi, les propriétés de transport peuvent-elles être «manipulées» dans des couches minces magnétiques, et par un champ extérieur. Ces principes ont entre autres donné naissance à la «magnétorésistance géante», où la résistance d'un ensemble de couches minces varie avec

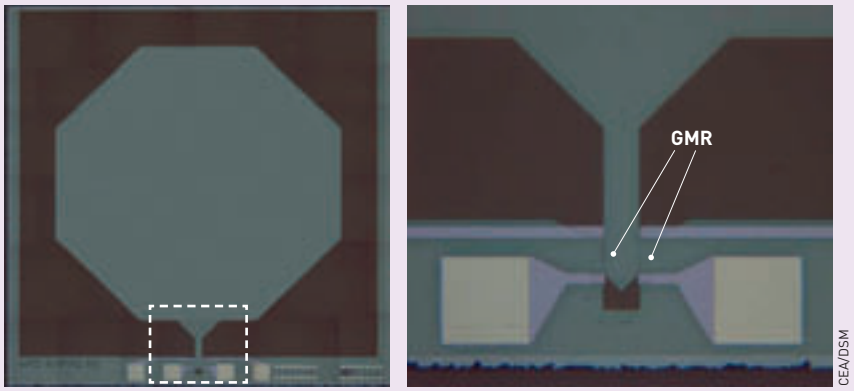



Figure 1.
À gauche, vue d'ensemble d'un capteur mixte (mesurant environ 8 mm de côté). La partie en marron foncé correspond au concentrateur de flux supraconducteur en YBCO, fonctionnant à 77 K. Les éléments magnétorésistifs (GMR) sont disposés en bas et au centre de la boucle, les carrés clairs représentant les points de contact de la GMR. À droite, vue détaillée de la partie centrale contenant les deux éléments GMR.

et sont actuellement testés (voir l'encadré *Les détecteurs à très bas champs*, p. 18). En outre, un nouveau type de sondes, visant à détecter très localement la signature magnétique de l'activité neuronale, est en cours de développement au Service de physique de l'état condensé (SPEC) de la Direction des sciences de la matière (DSM) du CEA, en collaboration avec l'INESC-MN de Lisbonne (Portugal). Aucune étude de ce type n'a jusqu'à présent été menée à l'échelle du neurone, faute de capteur adéquat. En tirant profit des propriétés de l'électronique de spin, il est désormais possible de réaliser des capteurs de champ magnétique à la fois sensibles et de taille micrométrique, susceptibles d'être intégrés à des systèmes ressemblant aux électrodes employées en électrophysiologie. Dans le cadre d'un partenariat avec l'UNIC-CNRS à Gif-sur-Yvette (Essonne), l'Ernst Strüngmann Institute de Francfort (Allemagne) et l'Aalto University à Helsinki (Finlande) pour la modélisation et la validation des tests *in vitro* et *in vivo*, le projet européen Magnetrodes (FP7-FET)[1], qui a démarré début 2013, offrira un outil d'observation de l'activité neuronale à petite échelle, et ouvrira ainsi le champ de la magnétophysiologie.

(1) Adresse du site : <www.magnetrodes.eu>. FP7 (*Seventh Framework Programme for Research and Technological Development* – 7e programme-cadre de recherche et développement technologique)-FET (*Future and Emerging Technologies* – technologies futures et émergentes).

(2) Cela concerne le cerveau mais aussi le « petit bassin », ou cavité pelvienne.

(3) Dans d'autres dispositifs, les deux tunnels restent distincts mais alignés, et le patient allongé est transporté de l'un à l'autre.

### TEP : combiner pour mieux voir

La TEP fournit des informations fonctionnelles précieuses, notamment en oncologie. Cependant, étant donné sa faible résolution spatiale, la plupart des systèmes cliniques actuels combinent la TEP et la TDM, cette dernière apportant la localisation anatomique précise des foyers pathologiques détectés par la TEP. Or le couplage de la TEP avec la TDM n'est pas toujours le plus pertinent, en particulier pour l'imagerie cérébrale, car les images de la TDM souffrent d'un mauvais contraste dans les tissus mous[2]. Dans ce cas de figure, l'IRM anatomique surpasse la TDM. En outre, contrairement à la TDM, l'IRM ne se limite pas à l'anatomie et peut aborder des aspects fonctionnels ou moléculaires. C'est pourquoi une nouvelle génération d'appareils émerge aujourd'hui, intégrant un tomographe par émission de positons dans un imageur par résonance magnétique[3]. Il devient dès lors possible, par exemple, de corréler des activations régionales mesurées en IRM fonctionnelle avec des variations

le champ magnétique appliqué[1]. Pour les utilisations en biomagnétisme, avec des champs très faibles, cet élément magnétorésistif est associé à un concentrateur de flux, supraconducteur, qui augmente considérablement les capacités de détection. Ce dernier peut être fabriqué soit dans un matériau comme le niobium (Nb) opérant à la température de l'hélium liquide, soit dans un oxyde de baryum, cuivre et yttrium (YBaCuO, abrégé en YBCO), dont le caractère supraconducteur s'exprime à la température de l'azote liquide. Les magnétomètres ainsi réalisés ont été évalués et ont démontré des performances de détection de l'ordre de la dizaine de femtoteslas (figure 1).

Ces capteurs mixtes ont pu mesurer l'activité magnétique cardiaque (Magnétocardiographie ou MCG) de volontaires sains à NeuroSpin. Une cartographie dynamique a été établie grâce à des enregistrements effectués en différents points au-dessus du torse, démontrant l'aptitude de ces dispositifs à capter des signaux biomagnétiques (figure 2). Les enregistrements ont été réalisés à la fois avec des capteurs refroidis à l'hélium liquide et avec d'autres fonctionnant à l'azote liquide. Les premiers tests de MEG sont en cours. Ces capteurs sont aussi actuellement employés pour détecter des signaux de RMN et d'IRM dans le cadre d'expériences à très bas champs (10 mT).

(1) Cette magnétorésistance géante est à la base des têtes de lecture de disques durs d'ordinateurs.

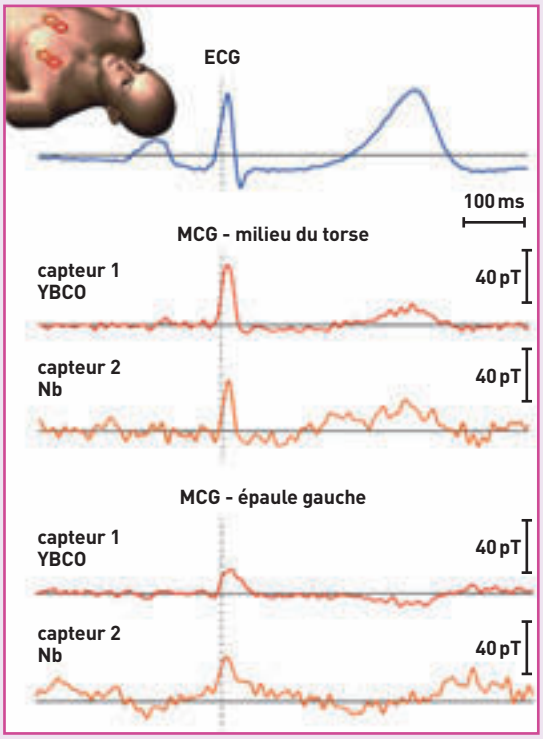



Figure 2.
Enregistrements de magnétocardiographie (MCG) réalisés à deux endroits au-dessus du torse d'un volontaire sain. Le signal d'électrocardiographie (ECG) de référence est représenté en bleu. Le signal de MCG est enregistré au milieu du torse et au niveau de l'épaule gauche avec deux capteurs : l'un avec une boucle en YBCO (en rouge) et l'autre en niobium Nb (en orange) ; 1 picotesla (pT) = $10^{-12}$ T. Le positionnement exact des capteurs est indiqué sur le torse du volontaire.


**> Myriam Pannetier-Lecœur**
Institut rayonnement matière de Saclay (Iramis)
Direction des sciences de la matière
*CEA Centre de Saclay*

Siemens AG

Le Biograph mMR, système hybride TEP-IRM mis au point par la société Siemens Healthcare. Le tomographe par émission de positons (TEP) est intégré dans un imageur par résonance magnétique (IRM) 3 teslas. Ce dispositif permet une acquisition 3D simultanée du corps entier, ouvrant ainsi des voies innovantes d'étude des fonctions cérébrales, de la physiopathologie des cancers... Le Biograph mMR a été le premier système hybride TEP-IRM à être installé en France, à l'été 2014, à Lyon au CERMEP.

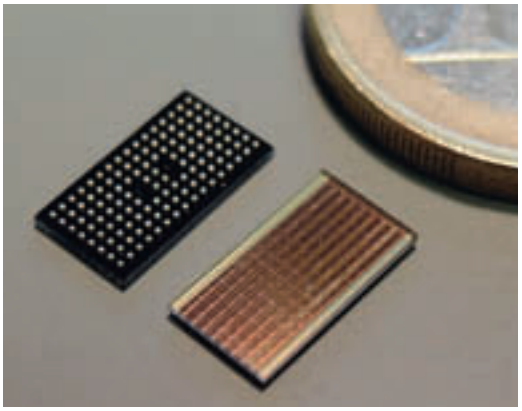
biochimiques locales de la **neurotransmission** mises en évidence par la TEP. La multimodalité TEP-IRM est encore dans sa phase initiale : les premiers dispositifs hybrides ont été installés en 2011.

## Des défis instrumentaux

La bimodalité TEP-TDM, aujourd'hui courante, n'a pas eu d'incidence directe sur le choix des trois éléments principaux d'un examen de TEP : le **radiopharmaceutique** injecté au patient, le détecteur de **photons gamma** et le traitement numérique appliqué aux données. Tel n'est pas le cas de l'intégration de la TEP dans un IRM, qui représente de nouveaux défis instrumentaux. Depuis les années 1970, les détecteurs TEP sont constitués d'un cristal scintillant(4) couplé à un tube photomultiplicateur. Or ces tubes ne peuvent pas fonctionner en présence d'un champ magnétique... Il est donc nécessaire de développer de nouveaux détecteurs compatibles avec une utilisation dans un appareil d'IRM. Diverses options technologiques sont actuellement évaluées. L'une d'elles, le photomultiplicateur en silicium, ou SiPM, semble prometteuse. Le SiPM est en effet insensible au champ magnétique, et beaucoup plus compact qu'un tube photomultiplicateur. Les premiers tests ont montré qu'il est possible d'installer des SiPM couplés à des cristaux scintillants à l'intérieur même du tunnel de l'aimant d'un IRM sans dégrader notablement les performances de l'ensemble. Le besoin d'hybrider TEP et IRM a ainsi donné un nouvel élan à la recherche en instrumentation de détection des photons gamma.

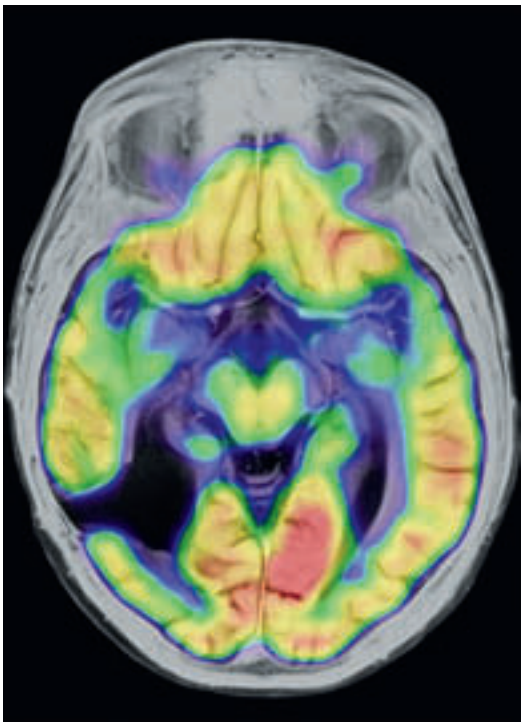
## Des opportunités inédites

Ces systèmes hybrides TEP-IRM offriront vraisemblablement des opportunités nouvelles pour le diagnostic et pour la recherche biomédicale, en particulier dans la compréhension des processus physiopathologiques et dans l'évaluation des mécanismes thérapeutiques. Toutefois, pour tirer le meilleur parti de la multimodalité, il est important de ne pas se limiter, comme c'est le cas actuellement, à une simple juxtaposition d'informations de nature distincte. Un nouveau domaine de recherche en traitement de



Sara Pellegrini/STMicroelectronics

**Développement d'un capteur SiPM pour la tomographie par émission de positons (TEP) compatible avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM), dans le cadre du projet européen SPADnet. Ce capteur SPADnet1 est fabriqué dans un procédé de capteur d'image commercial CMOS 130 nm STMicroelectronics. La puce en silicium mesure 5,4×9,8 mm². À gauche, la face arrière avec des billes de soudure TSV (*Through Silicon Via*) et à droite, la face avant. L'Institut Leti (Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information) du CEA a été en charge de l'assemblage et de la caractérisation de ce capteur.**



Siemens AG

**Image cérébrale acquise avec le système hybride TEP-IRM de Siemens Healthcare, le Biograph mMR, pour évaluer l'efficacité du traitement d'une tumeur.**

l'information biomédicale s'ouvre donc : il s'agit de définir et de mettre en œuvre des logiciels capables d'appréhender et d'analyser conjointement ces données hétérogènes – mais spatialement et temporellement corrélées – pour en tirer des informations supplémentaires.

La combinaison de la TEP et de l'IRM influencera aussi l'utilisation et le développement des radiopharmaceutiques. La multimodalité peut donner une estimation plus précise des grandeurs **métaboliques** ou biochimiques extraites des images TEP grâce, par exemple, à l'association d'une mesure de perfusion cérébrale obtenue en IRM(5). Un autre axe de recherche est la conception de sondes multimodales TEP-IRM : une molécule unique marquée à l'aide d'un émetteur de **positons** et conduisant également à une prise de contraste en IRM. Une telle sonde combinerait les avantages complémentaires des deux modalités : la sensibilité de la TEP et la haute résolution spatiale de l'IRM.

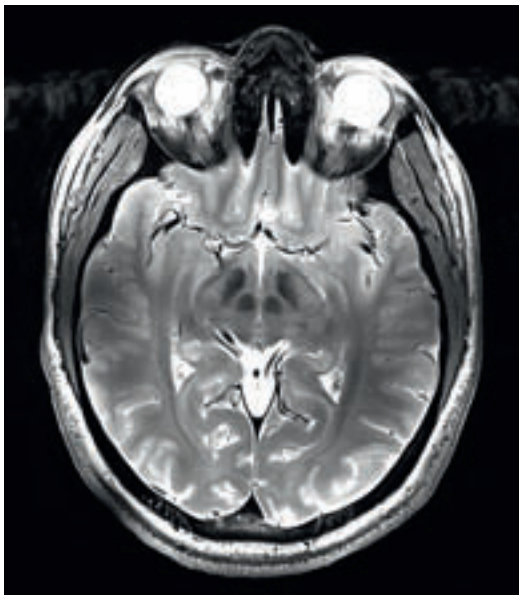
## IRM : une précision plus fine des images

En ce qui concerne l'IRM « pure », plusieurs voies de progrès sont développées. La plus évidente conceptuellement est l'utilisation de très hauts champs magnétiques, une évolution qui se poursuit depuis les années 1990, et cela pour deux raisons. Tout

(4) Matériau qui émet de la lumière suite à l'absorption de photons ou de particules chargées.

(5) L'IRM de perfusion permet de mesurer, de façon relative et/ou absolue, les paramètres de la microvascularisation cérébrale tels que le volume sanguin régional, le temps de transit moyen et le débit sanguin régional.

(6) Selon l'utilisation de l'appareil, on choisira de privilégier l'un ou l'autre aspect, le résultat global étant une affaire de compromis.

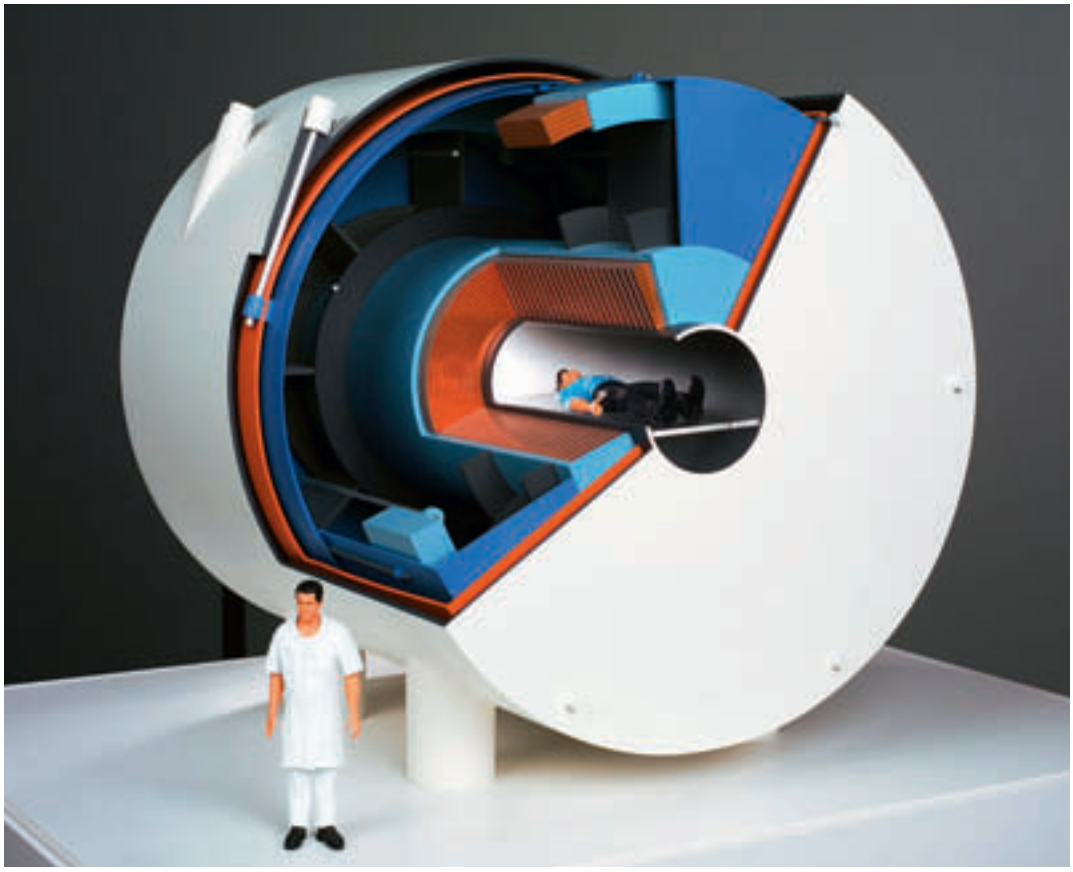


P.-F. Grosjean/CEA

Image acquise sur le système IRM 7 teslas de NeuroSpin. Les détails de l'anatomie du cerveau, comme la substance blanche, le cortex..., apparaissent avec précision. Plus le champ magnétique est élevé, plus les détails des structures sont visibles, meilleure est la qualité des images. L'utilisation de très hauts champs magnétiques est l'une des solutions pour repousser les limites actuelles de l'imagerie cérébrale. Il sera alors possible d'observer le cerveau et ses pathologies avec une précision encore plus fine, à une échelle plus représentative des phénomènes cellulaires et moléculaires qui l'animent.

d'abord parce que l'intensité du signal augmente avec le champ magnétique, d'où une meilleure résolution spatiale et/ou temporelle[6] : l'objectif est d'atteindre le dixième de millimètre ou le centième de seconde, donc de gagner un facteur 10 par rapport aux meilleurs appareils en service. En termes spatiaux, par exemple, la résolution actuelle, de l'ordre du millimètre, représente encore des « paquets » de plusieurs millions de neurones. À l'inverse, certaines méthodes invasives comme les microélectrodes dévoilent l'activité de cellules individuelles[7]. Or il semble bien que les unités fonctionnelles – les groupes de neurones cohérents fonctionnant ensemble à un moment précis pour une tâche précise – aient une taille intermédiaire, de l'ordre de quelques milliers de cellules. Atteindre cette échelle, qui est peut-être la clé du fonctionnement du cerveau, représente un défi technologique de taille. Un défi relevé par le CEA et ses partenaires industriels puisqu'un appareil à 11,7 T, unique au monde, sera livré en 2015 à NeuroSpin. À titre de rappel historique, le premier appareil d'IRM avait un champ de 0,1 T. Les *scanners* IRM couramment utilisés en clinique possèdent un champ de 1,5 T et, depuis les années 1990, quelques milliers disposent de 3 T. Il existe également dans le monde une quarantaine d'appareils à 7 T et... quatre à 9,4 T

(7) L'imageur à 17 T de NeuroSpin, dimensionné pour les petits animaux, en est également capable.



P.-F. Grosjean/CEA

Coupe longitudinale de l'aimant de 11,7 teslas et de l'assemblage du cryostat, mis au point dans le cadre d'un partenariat franco-allemand, dans lequel l'Institut de recherche sur les lois fondamentales de l'Univers du CEA est partie prenante, destinés au système d'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui sera installé à NeuroSpin en 2015. Ce système IRM à champ intense, dédié aux études corps entier chez l'homme, permettra de repousser encore les limites de la connaissance. Avec un champ magnétique de plus en plus élevé, il deviendra possible d'étudier le fonctionnement du cerveau à l'échelle de quelques milliers de neurones et non plus de millions.

(deux aux États-Unis, deux en Allemagne). L'autre intérêt d'une augmentation du champ magnétique est qu'elle permettrait de « voir » autre chose que l'hydrogène, et donc l'eau. Des éléments comme le carbone, l'oxygène, le sodium ou le phosphore seraient alors à portée des appareils. Par exemple, le carbone comprend naturellement environ 1 % d'un isotope particulier, le $^{13}C$, qui donne un signal de résonance magnétique indétectable actuellement car trop faible. Avec des appareils à champ intense, tout un monde de molécules biologiques, notamment les neurotransmetteurs, deviendrait observable sans qu'il soit besoin de synthétiser et d'injecter des analogues marqués par des éléments radioactifs, comme c'est aujourd'hui le cas avec la TEP.

## Voir les neurones fonctionner

L'autre grande voie de développement de l'IRM cérébrale repose non pas sur un saut technologique mais sur l'exploitation d'un phénomène biophysique jusqu'ici négligé. Aujourd'hui, l'exploration fonctionnelle s'appuie en effet essentiellement sur le postulat du couplage neurovasculaire (le fait que les zones activées du cerveau voient leur débit sanguin augmenter). Or il a également été observé, depuis plusieurs décennies, que les neurones eux-mêmes – et peut-être aussi les cellules gliales – gonflent lorsqu'ils sont activés. Un tel gonflement ralentit nécessairement la diffusion de l'eau, d'où l'hypothèse, formulée par Denis Le Bihan (CEA), qu'il serait possible d'en tirer des images par IRM de diffusion. La preuve en a été apportée en 2005, avec le même type d'expérience que celui qui a démontré la faisabilité de l'IRM BOLD (*Blood-Oxygen-Level Dependent*) : la vision d'un damier. Cette nouvelle modalité d'IRM présente plusieurs avantages. Tout d'abord, le signal démarre avec le stimulus – et non plusieurs secondes après comme en BOLD – et s'arrête immédiatement après la fin de celui-ci. De plus, les images sont plus fines, mieux définies, car ce qui est « vu » n'est pas un changement de flux sanguin – donc un phénomène affectant les vaisseaux qui irriguent la région activée – mais les neurones eux-mêmes.

Outre ces tendances bien identifiées, rien n'exclut évidemment qu'une technologie encore inédite révolutionne l'exploration cérébrale. Après tout, l'histoire de l'imagerie médicale n'est pas avare de surprises et de développements inattendus...

> **Claude Comtat**[1], **Myriam Pannetier-Lecœur**[2], **Virginie van Wassenhove**[3] et **Denis Le Bihan**[4]
[1]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM)
CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot
Direction des sciences du vivant
*Orsay*

[2]Institut rayonnement matière de Saclay (Iramis)
Direction des sciences de la matière
*CEA Centre de Saclay*

[3]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

[4]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

## L'infrastructure de recherche en imagerie FLI

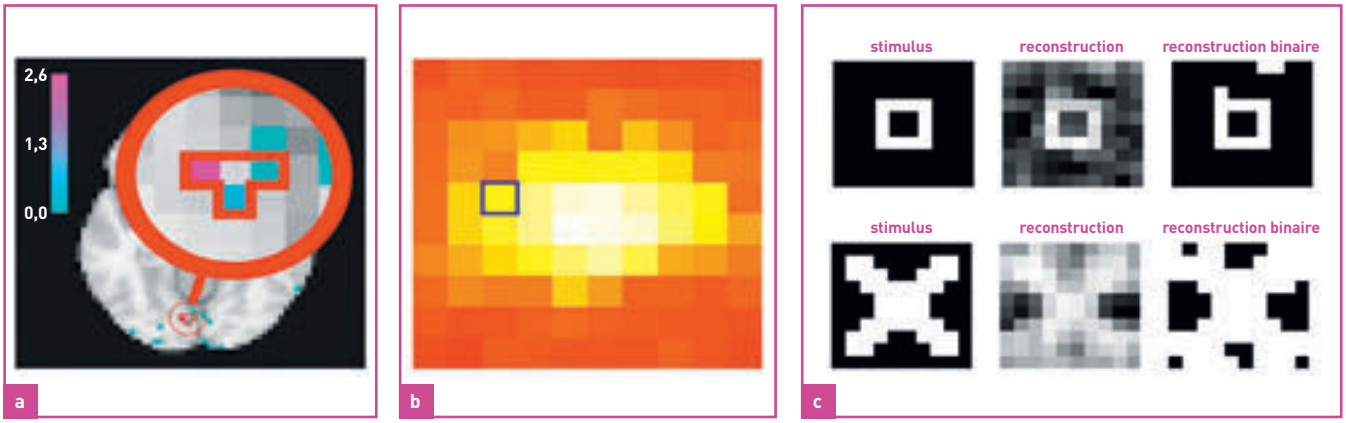
FLI – *France Life Imaging* – est une infrastructure créée en 2012 par le Programme d'investissements d'avenir pour coordonner et harmoniser la recherche et l'offre françaises en matière d'imagerie biomédicale. Ce réseau de plateformes est organisé pour donner accès à des systèmes d'imagerie à la pointe de la technologie à tout acteur académique ou industriel qui en fait la demande *via* le « guichet » de FLI ou les nœuds régionaux. Toutes les modalités d'imagerie *in vivo* sont intégrées (tomographie par émission de positons TEP, tomographie d'émission monophotonique TEMP, imagerie par résonance magnétique IRM, imagerie optique, ultrasons, tomodensitométrie TDM). FLI comprend 6 nœuds régionaux (Paris Sud, Paris Centre, Lyon, Grenoble, Marseille et Bordeaux) et un nœud thématique transverse portant sur la gestion et l'archivage d'images et de données associées. Ce dernier répond aux besoins des grandes études de population, essentielles aujourd'hui pour intégrer la complexité et la variabilité des tableaux cliniques rattachés à de nombreuses pathologies. FLI propose également la formation des acteurs de l'imagerie. Elle est structurée pour amorcer des recherches thématiques sur les agents d'imagerie, l'instrumentation biomédicale, l'analyse d'images et de données, l'imagerie interventionnelle, et favoriser l'émergence de réseaux de laboratoires. FLI est ainsi largement ouverte à la communauté des chercheurs en méthodologie pour l'imagerie et à ceux travaillant dans des domaines appliqués à la biologie, la santé ou les neurosciences, afin de lever les verrous technologiques actuels de l'imagerie *in vivo*.

FLI s'est structuré pour contribuer à la construction de l'infrastructure européenne de recherche en imagerie et devenir le seul partenaire français en imagerie *in vivo* du réseau européen Euro-BioImaging. FLI est donc à même d'offrir une large gamme de services de haute qualité à la recherche clinique ou scientifique exploitant l'imagerie.

> **Régine Trébossen**[1] et **Franck Lethimonnier**[2]
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM)
Direction des sciences du vivant
[1]CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot
*Orsay*
[2]Aviesan, directeur de l'ITMO
Technologies pour la santé

# Le **décodage cérébral** : exemple de la **vision**

**De nouvelles techniques d'analyse des signaux d'activation cérébrale prennent en compte simultanément le profil d'activation d'un ensemble de régions du cerveau, au lieu de zones distinctes.** Regroupées sous le nom de décodage multivarié, elles font preuve d'une sensibilité supérieure aux méthodes conventionnelles. Au point qu'il est possible, dans certains cas, d'inférer le stimulus présenté au sujet à partir des images d'activation cérébrale…




CEA/NeuroSpin

Exemple d'analyse d'encodage/décodage. Ces expériences de reconstruction de stimuli à partir de l'activité dans le cortex visuel primaire sont réalisées en utilisant le code de http://nilearn.github.io/ et des données de Y. Miyawaki *et al.* (« Visual Image Reconstruction from Human Brain Activity using a Combination of Multiscale Local Image Decoders », *Neuron* 60(5) (2008) 915-929). En a, quelques voxels du cerveau permettent de prédire le contraste d'un pixel d'une image, localisé dans la figure b. Les couleurs de cette figure indiquent la qualité de la prédiction qui croît du rouge au blanc : il apparaît que la partie centrale est mieux prédite que la périphérie. En c, images reconstruites à partir de motifs d'activation d'IRMf : à gauche, le stimulus utilisé ; au milieu, une reconstruction probabiliste qui, une fois seuillée, donne une tentative de reconstruction binaire (à droite).

Les études d'imagerie fonctionnelle utilisent des paradigmes expérimentaux issus de la neuropsychologie cognitive pour comprendre comment le cerveau exécute des fonctions élémentaires ou complexes. Des images cérébrales, reflétant l'état physiologique de groupes de neurones, sont acquises pendant que le sujet réagit à un stimulus bien défini. Pour des raisons méthodologiques (bruit de fond, distribution spatiale de l'information, etc.), il faut analyser plusieurs jeux d'images – obtenus successivement chez le même sujet ou chez des personnes différentes soumises au même stimulus – afin d'améliorer le rapport signal/bruit. Le traitement des images fait appel aux mathématiques, en particulier aux statistiques, pour localiser les régions dans lesquelles le niveau de signal est modifié par le stimulus, et extraire le ou les réseaux cérébraux concernés. Dans les approches conventionnelles, chaque région de l'image est analysée indépendamment des autres : il s'agit de savoir si elle est – ou non – activée par le stimulus.

## Une sensibilité supérieure

Depuis une dizaine d'années, de nouvelles techniques d'analyse d'images (souvent obtenues en IRMf) ont été développées. Regroupées sous le terme de *décodage multivarié*[1], ces méthodes mathématiques considèrent le signal d'activation comme un profil s'étendant sur un ensemble de régions (pouvant aller de plusieurs voxels[2] jusqu'au cerveau entier). Il ne s'agit donc plus d'analyser des zones cérébrales indépendamment les unes des autres mais d'identifier un profil général d'activation. Grâce à leur sensibilité supérieure, elles prennent en compte des informations que les méthodes conventionnelles auraient écartées car non significatives. Et ce d'autant plus qu'il devient possible de suivre un essai sur un cerveau individuel, et donc de discerner des détails qui sinon auraient été « gommés » par le nécessaire lissage des données concernant plusieurs individus ou essais. Résultat : ces méthodes discriminent des effets expérimentaux très fins, laissant entrevoir l'organisation spatiale du codage neuronal de certains paramètres cognitifs (nombre, vitesse, couleur…), jusqu'ici

(1) Le décodage multivarié est issu du domaine des mathématiques, de la reconnaissance des formes et de l'apprentissage automatique. Ce sont des techniques dites de classification, des algorithmes qui repèrent des régularités dans des données permettant ainsi de les classer. Elles sont utilisées par exemple pour la lecture automatique des chèques ou des adresses postales. Dans ce cas, les algorithmes sont « entraînés » avec des données préliminaires intégrant différentes écritures manuelles de chiffres ou de lettres.

(2) Le voxel est un pixel volumétrique qui est l'unité élémentaire d'une image IRM.

accessible aux seules techniques – invasives – d'électrophysiologie[3] *in vivo*. Qui plus est, elles permettent le suivi temporel du cerveau en cours d'expérience. Et surtout, la finesse d'analyse est telle qu'il devient envisageable, sinon de « lire les pensées », tout au moins – dans certaines configurations expérimentales – de déduire le stimulus présenté au sujet à partir des données d'IRMf.

## Le cas de la vision

Ces techniques puissantes ont très tôt été appliquées à l'étude de la vision. Il est ainsi possible de décoder l'orientation, la direction du mouvement ou la couleur d'un objet montré à une personne dans l'IRM, à partir de l'activité de son **cortex visuel primaire**. Ces résultats ont suscité un énorme intérêt car ils montrent la présence d'information liée aux dimensions pour laquelle la neurophysiologie a mis en évidence une organisation colonnaire sur une échelle fine (comme l'orientation, la direction de mouvement, etc.) dans le signal IRMf. Par exemple, les neurones du cortex visuel primaire présentent une orientation préférentielle au sein de colonnes sous-millimétriques. Bien que cette échelle soit inférieure à la **résolution spatiale** de l'IRMf, les méthodes de décodage multivarié peuvent déduire du profil d'activation quelle était l'orientation d'un stimulus présenté au sujet. Elles donnent également des indices hors de portée d'une simple approche cartographique sur la fonction des aires visuelles primaires dans certains processus cognitifs. Il a ainsi été prouvé que le cortex visuel participe au maintien de l'information en mémoire de travail[4], même si l'activité corticale d'ensemble est au niveau de base. Une autre étude a révélé que, alors que l'anticipation réduit l'intensité de la réponse globale du cortex visuel, elle améliore et précise la représentation des stimuli dans cette aire.

## Représentations et invariance

En ce qui concerne la vision de haut niveau[5], le décodage multivarié peut discriminer, dans le **cortex** occipito-temporal, les activations liées à différents objets appartenant à une même catégorie, et cela, même au sein de catégories très homogènes telles que des visages ou des mots. Un autre aspect intéressant de cette approche est qu'elle permet d'inférer les caractéristiques – comme l'invariance aux conditions d'observation (figure 1) – des représentations de stimulus à un certain niveau de la hiérarchie corticale. Par exemple, un algorithme de classification

(3) Les techniques d'électrophysiologie reposent sur l'implantation d'électrodes très fines dans le cerveau et l'enregistrement de l'activité électrique de neurones ou de groupes de neurones dans un voisinage de quelques dizaines de micromètres.

(4) Mémoire de travail : mémoire à court terme permettant de stocker et de manipuler des informations nouvelles pendant une période de plusieurs secondes.

(5) La vision de haut niveau concerne, entre autres, les formes et les catégories d'objets ; la vision de bas niveau se rapporte aux orientations et aux contours.

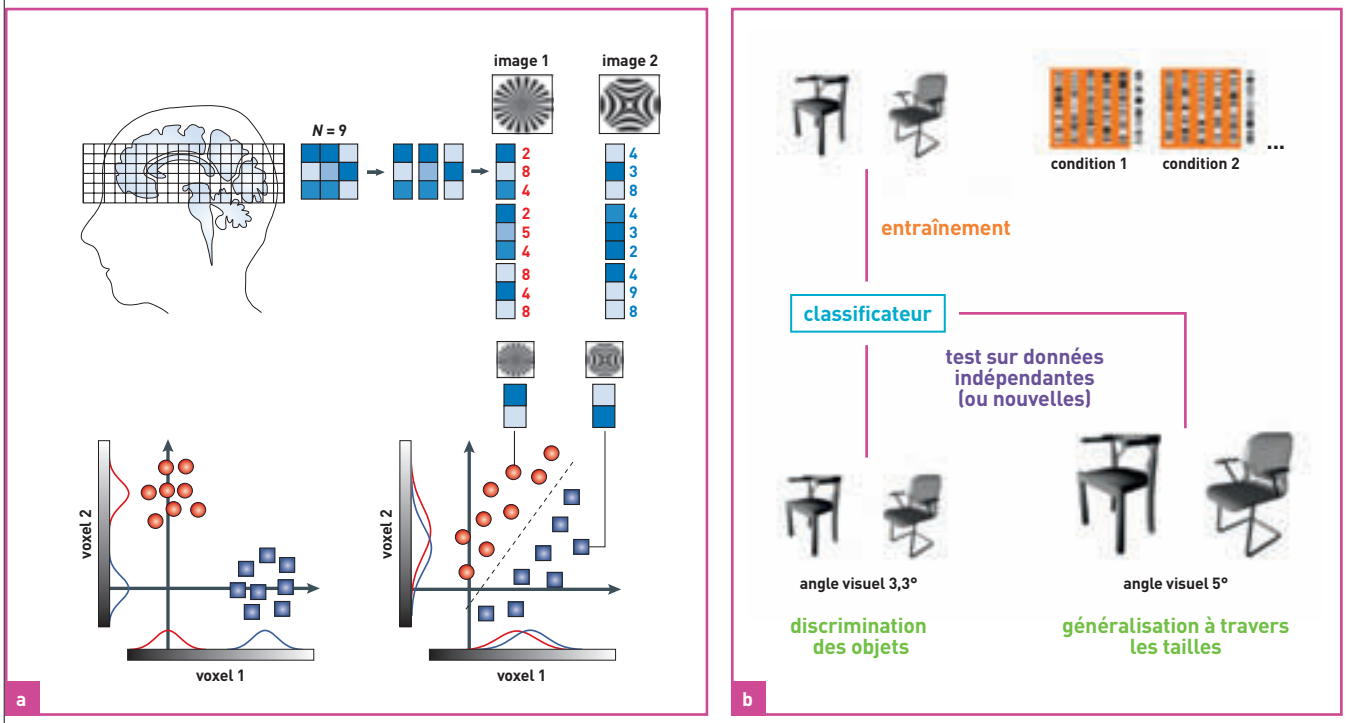



Figure 1.
En a, illustration schématique de la classification multivariée dans un espace à deux dimensions. En haut, mesures en IRMf de l'activation du cerveau d'un sujet regardant des images, dans un grand nombre d'unités de volume élémentaire ou voxels. L'activation dans un sous-ensemble de voxels, ici 9, constitue un profil, qui s'exprime sous la forme d'un vecteur reflétant l'état mental du sujet. Chaque vecteur peut être considéré comme un point dans un espace à *N* dimensions, *N* correspondant au nombre de voxels. Dans les schémas du bas, le motif est limité à deux voxels (au lieu de 9) et les points en rouge et en bleu se rapportent aux deux conditions. En bas à gauche, les deux voxels indiquent clairement une préférence pour l'une des deux conditions expérimentales. Une approche conventionnelle voxel à voxel convient tout à fait. En bas à droite, les activations des deux voxels se recouvrent et ne montrent pas de différence significative. Les deux stimuli peuvent cependant être distingués en prenant en compte la combinaison des réponses. En b, principe de l'entraînement et du test d'un classificateur sur différentes conditions pour comprendre les caractéristiques de la représentation cérébrale, dans ce cas le degré de l'invariance à la taille pour les objets.

(a) adapté de J.-D. Haynes *et al.*, « Decoding mental states from brain activity in humans », *Nature Reviews. Neuroscience*, **7(7)** (2006) 523-534
(b) adapté de E. Eger *et al.*, « FMRI activity patterns in human LOC carry information about object exemplars within category », *Journal of Cognitive Neuroscience*, **20(2)** (2008) 356-370

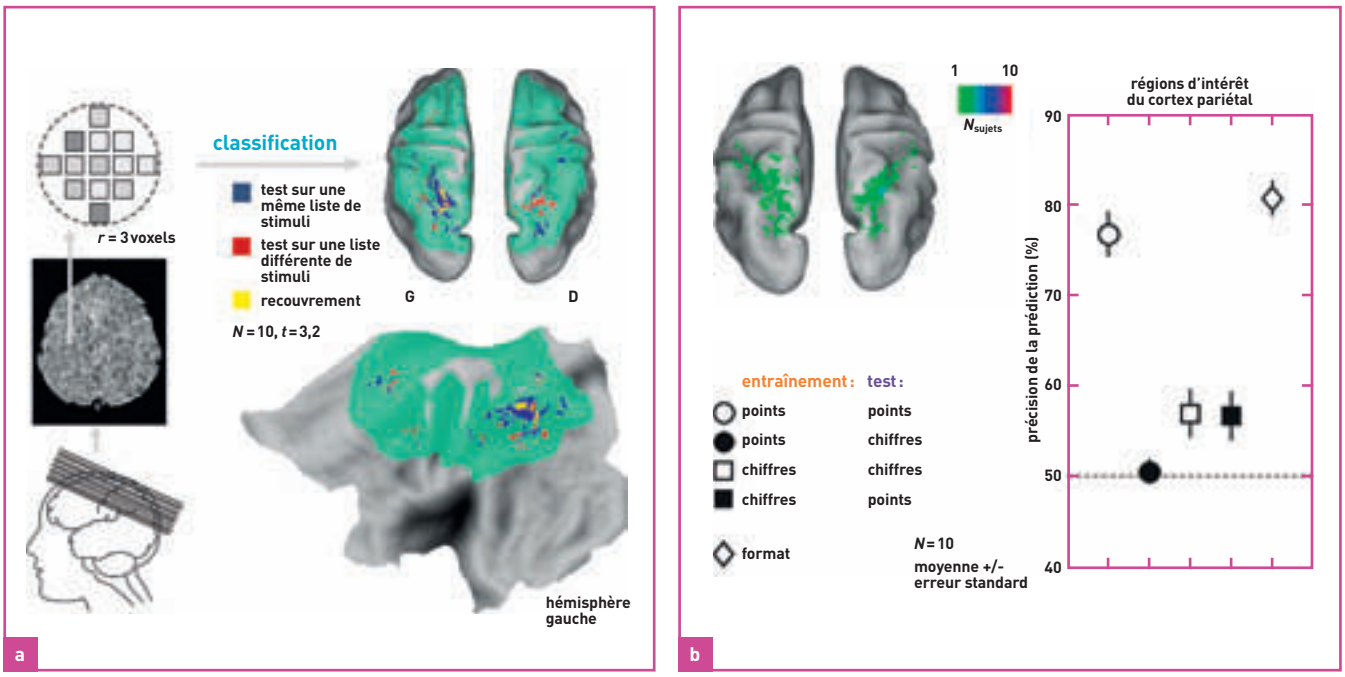



Figure 2.
En a, une analyse multivariée locale (avec un rayon de 3 voxels) a révélé que dans un groupe de sujets ($N$ = 10), les motifs de signaux discriminants d'un nombre non symbolique (nuage de points) donné étaient détectés dans le sillon intrapariétal. La significativité des cartes de précision de décodage était déterminée à travers les sujets par un test $t$ (la carte correspondante est seuillée ici à $t$ = 3,2). L'étendue du volume imagé est représentée en vert. Les régions marquées en bleu et en rouge correspondent aux endroits où la discrimination entre nombres est significative. « Test sur une même liste de stimuli » et « test sur une liste différente de stimuli » font référence aux différentes listes de stimuli utilisés qui égalisaient soit la taille des points, soit le nombre total de pixels entre nombres (cette manipulation était employée pour garantir que la discrimination des nombres dans cette expérience ne pouvait pas être expliquée par un effet trivial de bas niveau tel que la luminance ou la taille). En b, discrimination de nombres de format non symbolique (nuages de points) et symbolique (chiffres) dans une région d'intérêt du cortex pariétal ($N$ = 10, moyenne +/- erreur standard). Pour chaque sujet, les 1 000 voxels présentant le plus d'activité pour tous les stimuli combinés ont été choisis. La carte à gauche donne un aperçu des régions incluses et de leur recouvrement à travers les sujets (la couleur indique le nombre des sujets pour lequel un voxel est sélectionné). À droite, le taux de classification (hasard = 50 %) montre que les chiffres sont plus faiblement différenciés que les nombres de points. Néanmoins, un classificateur entraîné à discriminer les chiffres prédit aussi bien les nombres de points correspondants, ce qui indique une représentation cérébrale des nombres qui est au moins partiellement invariante au format.

adapté de E. Eger *et al.*, « Deciphering Cortical Number Coding from Human Brain Activity Patterns », *Current Biology*, **19(19)** (2009) 1608-1615

ou classificateur[6], initialement entraîné à discriminer deux objets, peut être appliqué à des données d'imagerie fonctionnelle acquises avec un stimulus représentant un de ces objets d'une façon nouvelle, en taille ou en angle de présentation. Si l'objet peut être classifié correctement après ce changement, cela suggère une invariance de la représentation cérébrale par rapport à ce paramètre (taille ou angle de présentation) dans la région cérébrale concernée. Une application à la représentation des nombres illustre bien cette approche. Dans ce cas, un algorithme de classification a été utilisé pour décoder – dans la voie visuelle dorsale et le cortex intrapariétal – le nombre qu'un participant voyait et gardait à l'esprit. Bien qu'entraîné à discriminer des nombres présentés en chiffres arabes, ce classificateur prédisait également avec succès les nombres correspondants non symboliques tels qu'un ensemble de points (figure 2). Ces découvertes s'accordent avec les connaissances issues de la neurophysiologie sur la sélectivité aux nombres de neurones des aires pariétales, et révèlent que, dans le cortex humain, les nombres sont représentés d'une manière partiellement invariante au format. Cette représentation reflète probablement l'association de symboles visuels à leur signification par l'apprentissage.

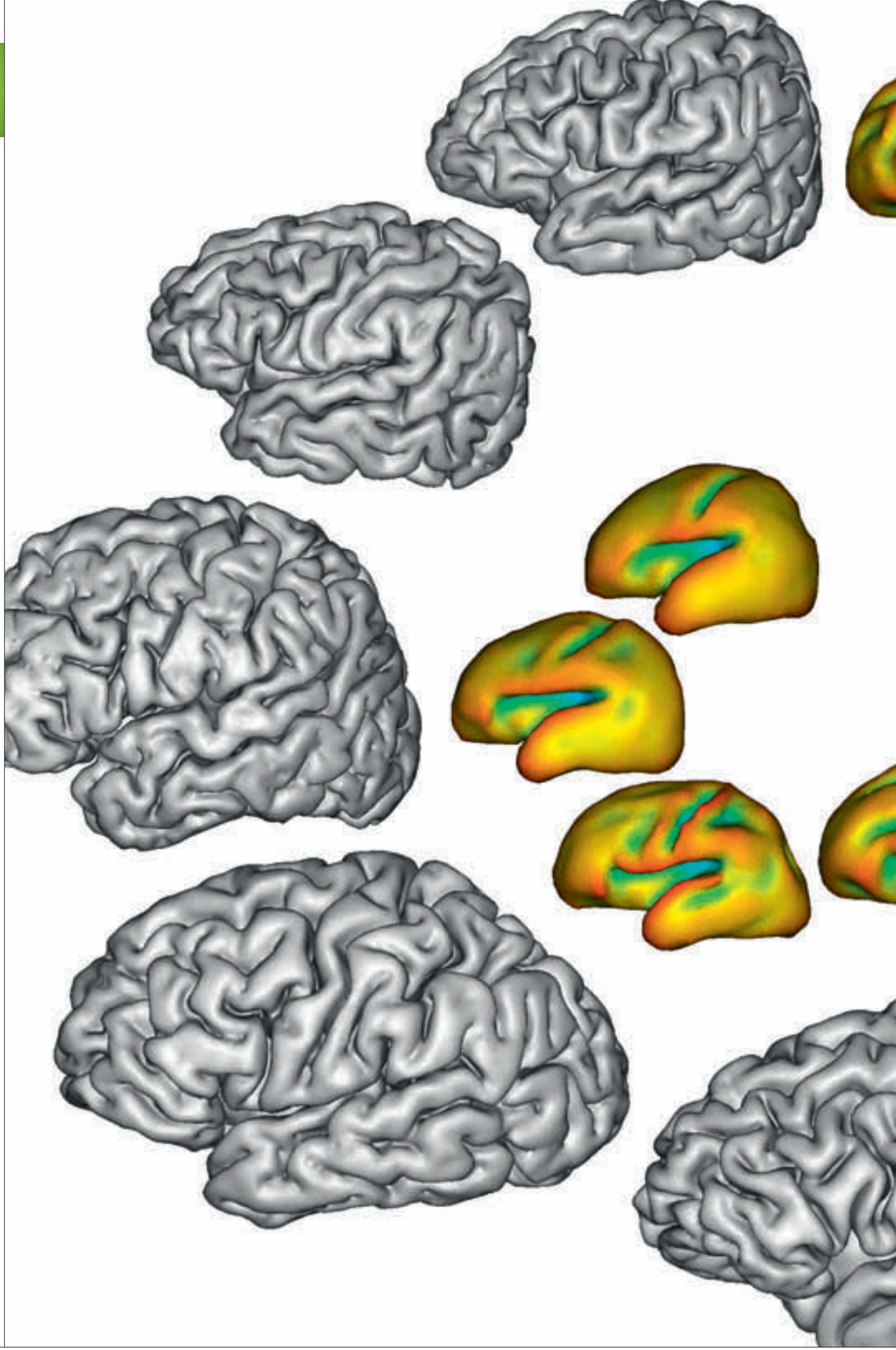
(6) On trouve dans certaines publications l'anglicisme classifieur, traduction de l'anglais « classifier ».

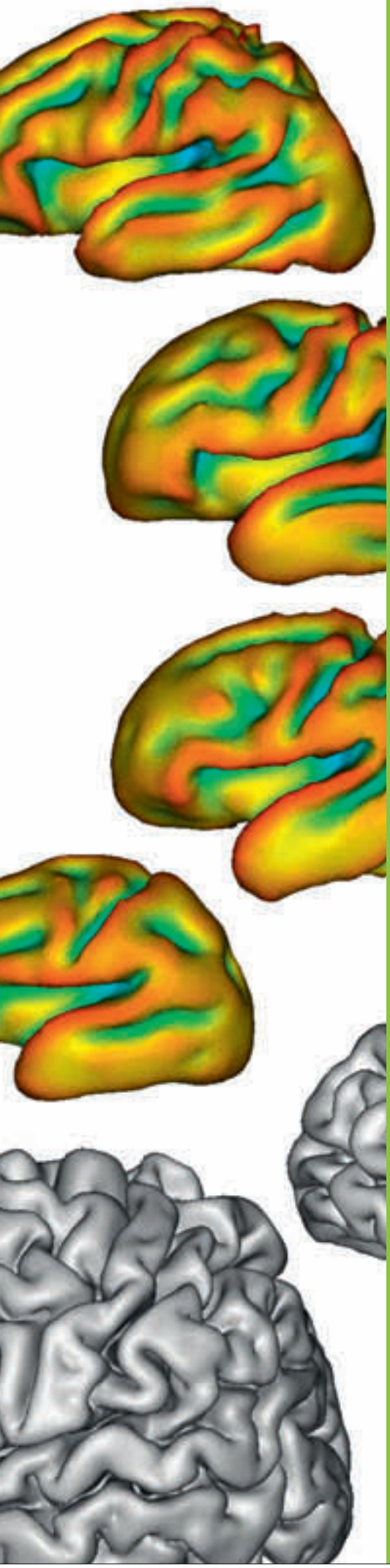
## Un fort potentiel

Dans les études présentées jusqu'ici, le décodage multivarié est utilisé pour classifier l'activité cérébrale selon des catégories pré-définies. D'autres travaux tentent de reconstruire entièrement le stimulus à partir de l'activité cérébrale du sujet, en s'appuyant éventuellement sur une connaissance *a priori* de l'ensemble des stimuli possibles (voir l'illustration, p. 23). En résumé, les techniques de décodage multivarié établissent un lien entre les données neurophysiologiques, d'une part, et la neuroimagerie conventionnelle, d'autre part. Elles permettent d'inférer quelle information est représentée à partir de la distribution régionale et de l'intensité locale d'activation cérébrale, enregistrée en imagerie fonctionnelle. Le potentiel de ces approches va probablement augmenter avec l'imagerie haute résolution et/ou à haut champ, tandis que le développement et l'amélioration des algorithmes de décodage est un sujet de recherche actif.

> **Evelyn Eger**[1] et **Bertrand Thirion**[2,3]
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
[1]Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
[2]Unité analyse et traitement de l'information
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

[3]Inria Saclay Île-de-France
*Palaiseau*





Les étapes de la croissance du cerveau humain, du prématuré à l'adulte. Chez le prématuré (en couleurs), le cerveau augmente rapidement de taille et se plisse. Après 2 ans, le cerveau croît beaucoup plus lentement.

CEA - Inserm/J. Dubois et J.-F. Mangin

# II. DÉVELOPPEMENT, APPRENTISSAGES ET PLASTICITÉ DU CERVEAU

Pendant très longtemps, le cerveau de l'enfant est resté une boîte noire. En effet, après que le médecin français Paul Broca eût découvert en 1861 que son patient, M. Leborgne, avait perdu la parole parce qu'il avait une lésion dans la région frontale gauche, les connaissances sur le cerveau ont rapidement progressé chez l'adulte, en reliant les symptômes présentés aux lésions cérébrales révélées à l'autopsie. Heureusement, les enfants sont le plus souvent en bonne santé. Il a donc fallu attendre le développement de l'imagerie cérébrale non invasive pour étudier comment le cerveau de l'enfant apprenait à parler, lire ou calculer.

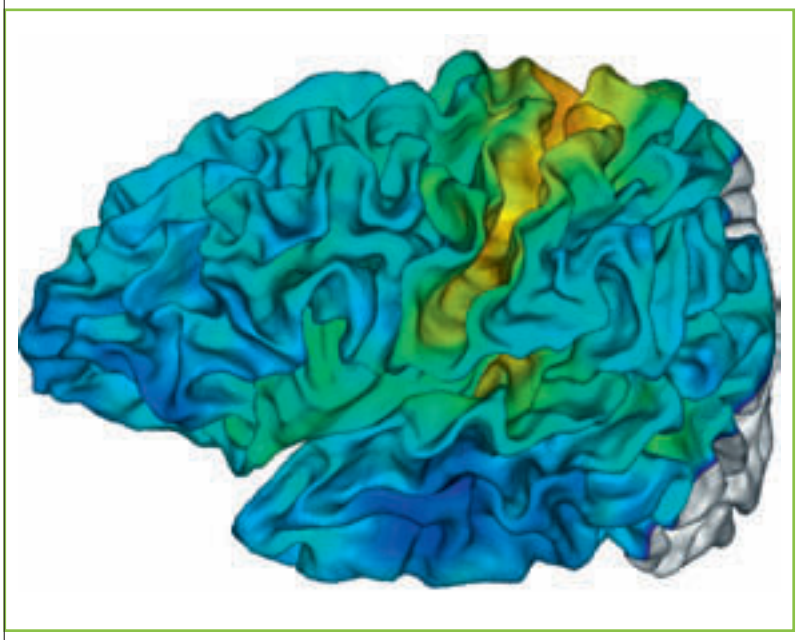
Actuellement, l'électroencéphalographie ou la magnétoencéphalographie rendent possible de suivre de milliseconde en milliseconde comment l'information traverse le cerveau. L'imagerie par résonance magnétique permet de voir les régions actives dans une tâche et de tracer les faisceaux qui lient les différentes régions cérébrales. Ces techniques peuvent être employées dès le plus jeune âge, chez le fœtus ou le prématuré.

Les recherches se multiplient chez l'enfant et révolutionnent notre connaissance du cerveau. À travers ces études, l'enfant n'apparaît pas passif face à son environnement mais actif dans son apprentissage. Il ne subit pas son environnement, il le prévoit, et ce dès la naissance. Nous comprenons mieux comment la culture tire profit des contraintes cérébrales et comment le cerveau humain se dote de nouvelles capacités, comme la lecture ou la musique, en s'appuyant sur nos capacités naturelles. Ces études éclairent également les mécanismes subtils susceptibles d'être altérés dans des pathologies développementales telles que la dyslexie ou la dyspraxie, et comment la maturation très hétérogène et prolongée du cerveau humain peut expliquer les particularités de la cognition du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent. Enfin, comprendre comment cet organe si complexe se développe nous donne des clés indispensables pour appréhender le fonctionnement cérébral de l'adulte. Tels sont les défis à relever dans les prochaines années grâce à l'imagerie cérébrale.

**> Ghislaine Dehaene-Lambertz**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

# Comment **se développe** le **cerveau** ?

**Mise en place des neurones et de leurs connexions, émergence d'une architecture fonctionnelle en réseaux spécialisés, apprentissage, émergence de capacités cognitives complexes : le long développement du cerveau humain n'a pas encore dévoilé tous ses secrets.** De nouvelles techniques d'imagerie utilisables sur des enfants de tous âges, y compris des bébés prématurés, révèlent la complexité du développement cérébral, balayant au passage quelques certitudes. Ces images s'accordent avec les dernières hypothèses sur le fonctionnement cérébral : notre « machine à penser » serait avant tout une « machine à prévoir ».



CEA – Inserm

Image de la maturation de la substance grise chez un nourrisson de quelques semaines de vie, codée suivant une échelle de couleurs. Les régions jaunes, qui correspondent aux régions motrice et sensorielles primaires, sont les plus matures alors que les régions les plus bleues sont les plus immatures. Cette image montre bien la différence de vitesse de maturation entre les différentes régions cérébrales.

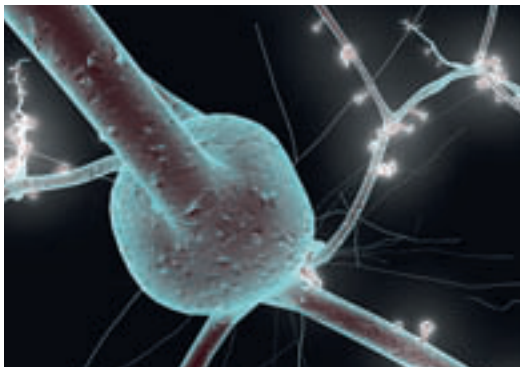
Comment fabriquer une « machine à apprendre » ? Comment disposer des cellules et les connecter pour créer de la pensée ? Quel genre de calcul doivent-elles effectuer pour comprendre un poème de Rimbaud, une équation différentielle ou prévoir de construire un vaisseau spatial pour aller sur Mars ? Tout cela est réalisé par quelque 100 milliards de **neurones** disposés en six couches dans la **substance grise**, à la périphérie du cerveau. Un assemblage de fibres assure la connexion entre neurones voisins, mais aussi entre neurones éloignés de plusieurs centimètres. Un jeu subtil de signaux chimiques et électriques, que ce soit entre neurones ou avec les **cellules gliales**[1], gouverne la complexe mise en place de cette structure.

(1) Les scientifiques commencent aujourd'hui à découvrir l'importance de ces cellules dans le fonctionnement cérébral, lesquelles ont longtemps été considérées comme purement de soutien.

## Une mise en place progressive

Le cerveau se développe très rapidement durant les premiers mois de vie. Il suffit pour s'en convaincre d'observer l'évolution du périmètre crânien dans le carnet de santé : il croît de 14 cm pendant les 2 premières années de vie puis seulement de 7 cm durant les 16 années suivantes. Pendant les derniers mois de la grossesse, les neurones se mettent progressivement en place à la périphérie du cerveau pour former le **cortex** (ou substance grise), et les contacts entre eux se multiplient. À l'intérieur du cortex, les neurones voisins se connectent par leurs **dendrites**. D'autre part, le long **axone** de chacune de ces cellules assure une connexion à distance. Regroupés en faisceaux reliant différentes régions cérébrales, ces axones constituent la **substance blanche**.

Toute cette structure est en place à la naissance (à terme), et la croissance cérébrale ultérieure résulte essentiellement de l'épaississement des axones de la substance blanche, qui se couvrent progressivement d'une gaine de **myéline** accélérant la transmission nerveuse. Dans la substance grise, c'est l'arborescence dendritique qui devient de plus en plus exubérante et éloigne petit à petit les neurones les uns des autres. Cette multiplication des contacts, ou synaptogenèse, est un des moyens d'apprentissage du cerveau. Les



EPFL/Blue Brain Project

Neurone en 3D. À sa naissance, un bébé possède de l'ordre de cent milliards de neurones qui ne se multiplieront plus, sauf dans quelques régions très particulières. Son cerveau n'est cependant pas pleinement développé car les synapses commencent à peine à se former. Il y a différents types de neurones, chacun avec des propriétés particulières d'inhibition et d'excitation. Le réglage fin de la communication entre ces neurones se fait tout au long de la vie mais surtout pendant l'enfance.

synapses se multiplient en effet de façon aléatoire, mais les moins utilisées disparaissent. Cette prolifération/élimination conduit peu à peu à un raffinement des connexions et à une stabilisation du parcours de l'information. Ce processus, qui se poursuit tout au long de la vie, est particulièrement intense pendant les 20 premières années, période dont nous profitons pour envoyer nos enfants à l'école !

## Une architecture fonctionnelle d'emblée complexe

Deux autres concepts sont essentiels pour comprendre le développement cérébral. Tout d'abord, à l'encontre de l'opinion courante, le cerveau n'est pas une structure informe attendant d'être modelée par l'environnement. Cependant, il a souvent été comparé à un ordinateur. Tous deux sont effectivement des « calculateurs » mais, contrairement à ce qui se passe dans un ordinateur, les régions cérébrales ne font pas toutes la même chose. La structure des connexions et la direction du flux d'information contraignent le type de calculs effectués à une localisation cérébrale donnée. Dès les premiers moments où il devient possible de le regarder fonctionner, soit vers le 6e mois de grossesse alors que les neurones migrent encore vers leur emplacement définitif, le cerveau révèle une organisation fonctionnelle complexe. Les réponses à des syllabes sont par exemple étonnamment similaires chez l'adulte, l'enfant et le prématuré trois mois avant le terme. Une manière de visualiser l'organisation fonctionnelle du cerveau repose sur le fait que les neurones ne sont jamais au repos et que l'activité de neurones connectés varie de façon synchrone. Cette activité synchrone se traduit en imagerie par des variations lentes du signal IRM sensible au taux de déoxyhémoglobine dans les vaisseaux irriguant le cortex. Chez l'adulte, plusieurs réseaux impliquant de larges régions cérébrales ont ainsi été isolés (visuel, auditif, sensori-moteur, exécutif...). Or ces réseaux se retrouvent chez le prématuré, très similaires à ceux de l'adulte. Ce n'est donc pas le monde extérieur qui organise le cerveau mais c'est son organisation particulière qui lui permet de tirer efficacement profit de son environnement.

## Des maturations plus ou moins rapides

Deuxième grande caractéristique du cerveau humain : son développement est non seulement très étalé dans le temps, s'étendant sur les quinze premières années de vie, mais aussi très hétérogène. Les régions primaires ont une maturation rapide. Les régions visuelles primaires atteignent ainsi l'état adulte à la fin du premier trimestre de vie alors que les régions frontales et pariétales poursuivent leur développement jusqu'à la fin de la puberté. Ces dernières interviennent dans la planification des actions, le contrôle exécutif, la réflexion et l'apprentissage explicite. Du fait de cet important décalage dans la maturation, les scientifiques ont longtemps pensé que ces régions, impliquées dans les opérations cognitives abstraites, n'étaient pas ou peu utilisées chez le nourrisson. L'imagerie cérébrale a prouvé le contraire. Ces régions participent très tôt à la pensée

CEA – Inserm

Visualisation des grands faisceaux de la substance blanche connectant les régions fonctionnelles du cerveau chez le nourrisson grâce à l'IRM de diffusion. Une vingtaine d'années sera nécessaire pour que la connectivité cérébrale atteigne sa pleine maturité.

du bébé mais sont extrêmement lentes. Par exemple, des études menées à NeuroSpin ont montré que les réponses de prise de conscience d'un stimulus du monde extérieur, observées vers 300 millisecondes (ms) chez l'adulte, sont trois fois plus lentes à 12 mois (900 ms) et encore plus lentes à 5 mois. Grâce à l'accélération de ces réseaux durant la maturation cérébrale, l'enfant va de mieux en mieux contrôler ce qui se passe autour de lui.

## Une machine à prévoir

L'observation d'une activité des régions frontales chez le nourrisson, et même chez le prématuré, remet en cause la conception d'un apprentissage « du bas vers le haut » où les régions de plus haut niveau(2) ne commenceraient à apprendre que lorsque les régions plus primaires seraient devenues efficaces. Elle s'accorde au contraire avec les hypothèses actuelles sur le fonctionnement cérébral. En effet, au lieu de concevoir le cerveau comme réagissant aux stimuli extérieurs, celles-ci le considèrent comme un instrument de prédiction. Notre cerveau calculerait en permanence ce qui doit se passer en fonction de ce qui s'est passé jusque-là, et l'apprentissage naîtrait des erreurs de prédiction. Ces systèmes prédictifs seraient présents à tous les niveaux de la hiérarchie cérébrale, des régions les plus primaires jusqu'aux plus abstraites. Ces concepts révolutionnent notre vision du développement cérébral en postulant que les régions de haut niveau pourraient apprendre avant les régions de bas niveau, et même guideraient et faciliteraient l'apprentissage de ces dernières. Nos recherches menées chez le nourrisson concordent tout à fait avec ces théories.

Nous sommes encore loin de savoir totalement comment se développe le cerveau humain mais l'essor de nouvelles techniques d'imagerie cérébrale, utilisables sans danger chez l'enfant même le plus jeune, nous ouvre enfin la possibilité d'étudier la mise en place de cette formidable machine à apprendre. Peut-être pourrons-nous un jour comprendre comment la pensée humaine se construit.

**> Ghislaine Dehaene-Lambertz**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

(2) Les *régions de haut niveau* sont les régions associatives et les *régions de bas niveau* celles qui ne le sont pas, comme les régions sensorielles et motrices.

# L'apport des **neurosciences** pour les **apprentissages** : l'exemple de la **dyslexie**

**Une proportion non négligeable d'enfants présente des troubles d'apprentissage qui peuvent compromettre leur vie professionnelle.** Le plus connu – et le mieux étudié – de ces troubles est la dyslexie, qui concerne la lecture. Quelles en sont les causes ? Y a-t-il des remèdes ? L'imagerie cérébrale peut non seulement aider à comprendre comment le cerveau apprend ou n'apprend pas, mais aussi contribuer au développement de stratégies pédagogiques adaptées à ces enfants en difficulté.

« La Leçon », tableau peint par Pierre-Auguste Renoir en 1906. Si les humains ne sont pas la seule espèce qui apprend à communiquer et utilise des outils, elle est la seule qui enseigne à ses petits, d'abord au sein de la famille puis à l'école. L'apprentissage de la lecture consiste à établir une correspondance entre une forme visuelle et le son qu'elle représente.

La mise en place, à la fois souple et contrainte, d'une structure aussi complexe que le cerveau comporte inévitablement un risque d'accroc. Et de fait, environ 5 à 12 % des enfants d'une classe d'âge souffrent de déficits dans un domaine **cognitif** : dysphasie (troubles du langage oral), dyslexie (troubles de la lecture), dyscalculie (troubles du calcul), dyspraxie (troubles du mouvement), hyperactivité ou déficit de l'attention... Il ne s'agit pas là d'une nouvelle marotte des psychologues : le pourcentage de jeunes en difficulté lors des tests des Journées d'appel de préparation à la défense[1] confirme la prévalence des problèmes d'apprentissage dans notre pays. En 2006 par exemple, sur les 800 000 jeunes testés, seuls 78,7 % lisaient efficacement. Pour le reste, 9,6 % étaient des lecteurs médiocres avec une lecture trop lente, 6,9 % ne comprenaient pas un texte écrit et 4,8 % pouvaient être considérés comme analphabètes. Ces résultats recoupent ceux des évaluations nationales 2009 en primaire, où 73 % des enfants maîtrisaient la lecture, 18 % avaient des acquis fragiles et 9 % connaissaient des difficultés importantes. Dans une société de plus en plus technique, ces troubles d'apprentissage, longtemps méconnus, créent des difficultés scolaires compromettant l'avenir professionnel des enfants[2]. C'est pourquoi ils attirent de plus en plus

(1) Depuis avril 2000, les jeunes hommes et femmes de 17 ans ou plus participent, chaque année, à une « Journée d'appel de préparation à la défense » (appelée depuis 2010 « Journée défense et citoyenneté ») au cours de laquelle leurs compétences en lecture sont évaluées.

(2) D'après les enquêtes emplois 2007 de l'Insee, le chômage concerne 37 % des adultes sans diplôme contre 9 % des adultes ayant une formation supérieure.

l'attention des parents, éducateurs et médecins. Le quart de la population en difficulté vis-à-vis de la lecture ne correspond évidemment pas *stricto sensu* aux troubles spécifiques des apprentissages définis dans les livres de médecine. Les catégories nosographiques[3] peuvent en effet apparaître trop étroites par rapport aux difficultés rencontrées sur le terrain. Raison de plus pour comprendre comment le cerveau apprend, afin de développer de nouvelles pédagogies.

## Enfance et apprentissage

Dans toutes les civilisations, les humains profitent des premières années de vie de leurs enfants pour enseigner, d'abord au sein de la famille puis à l'école. Nous prenons avantage – sans forcément le savoir – de l'importante plasticité **neurale** (voir *La plasticité cérébrale, un atout encore sous-estimé*, p. 36) du jeune âge pour apprendre à parler, lire, compter, faire de la musique... Pourquoi est-ce si facile d'apprendre le piano ou une deuxième langue pendant l'enfance, alors que les adultes raisonnent plus profondément et manient des concepts autrement plus complexes ? Pourquoi, cependant, certains enfants pourtant intelligents sont-ils incapables de lire « papa » à 12 ans, ou de dire que si on enlève le premier son à « bras », il reste « ra » (à l'oral), ou ne « voient » pas que 25 est plus grand que 20 (voir *La dyscalculie, le sens perdu des nombres*, p. 34) ? Ces difficultés peuvent persister à l'âge adulte : j'ai rencontré les deux derniers exemples chez des adultes, l'un chauffeur et l'autre docteur en histoire, sans problème autre que leur déficit tout à fait restreint à la parole ou aux nombres – déficit qui avait empoisonné toute leur scolarité.

La **génétique** contribue sans doute à la plupart de ces déficits. De nombreux **gènes** s'expriment dans le cerveau du fœtus, parfois pendant de courtes périodes et dans des régions spécifiques, dirigeant la multiplication et la migration des **neurones** et favorisant les bonnes connexions. Ces gènes peuvent agir directement ou réguler d'autres gènes, qui eux-mêmes agissent directement ou influent à leur tour sur d'autres gènes, créant des cascades compliquées d'interactions. Quoi qu'il en soit, un parent dyslexique a un risque sur deux d'avoir un enfant dyslexique. De nombreux gènes semblent liés à cette pathologie mais tous ceux identifiés jusqu'ici interviennent dans la migration des neurones. Des études *post mortem* de patients dyslexiques ont d'ailleurs montré des amas de neurones ayant le plus souvent dépassé leur cible. Ces neurones mal placés n'effectuent donc pas correctement leur travail. Mais quel travail ? La relation entre ces anomalies **corticales** et le déficit cognitif reste difficile à établir, alors même que la dyslexie est le trouble développemental le plus étudié et le mieux connu.

## L'influence du milieu

Les gènes suffisent-ils pour expliquer la pathologie ? Évidemment non. L'environnement intervient de façon cruciale dans le développement cognitif. Par exemple, si un jumeau est dyslexique, son « vrai » jumeau ne le sera pas forcément, même s'il a un risque de dyslexie plus important qu'un autre membre de la fratrie ou qu'une personne sans parent dyslexique. Les troubles de lecture se rencontrent aussi plus fréquemment dans les milieux défavorisés. Si vous avez un vocabulaire pauvre ou si les livres ne sont pas familiers dans votre environnement, vous renoncerez plus vite devant la difficulté du déchiffrage et vous lirez moins. Or il en va de la lecture comme du tennis : moins vous vous exercez, moins vous progressez.

Autre exemple d'influence du milieu sur l'apprentissage de la lecture : la nature « opaque » ou « transparente » de la langue. Les langues « opaques », comme l'anglais, ne sont pas régulières dans leur transcription de la parole. Contrairement à l'italien, langue « transparente » où chaque lettre correspond à un son et chaque son à une lettre, en anglais les mêmes lettres peuvent se lire de manière différente. Or cette opacité a un coût, même pour les enfants sans problème. À la fin du Cours Préparatoire (CP), les petits Italiens savent lire alors que les petits Anglais auront besoin de trois ans de plus pour atteindre le même niveau. Le français est une langue intermédiaire, beaucoup plus difficile à l'écriture (le son « o » peut s'écrire de multiples manières o, au, eau, aut…) qu'à la lecture (« eau » se lit toujours « o »). La prévalence de la dyslexie est donc, sans surprise, plus importante dans les pays anglophones. Au total, si le contexte génétique (le plus souvent lié à de multiples gènes) peut favoriser des difficultés d'apprentissage dans tel ou tel domaine, le milieu intervient également. Il peut amplifier ces difficultés en n'apportant pas le soutien nécessaire ou les corriger en exploitant les multiples voies d'apprentissage.

PHOVOIR

Grâce à leur plasticité neurale, les enfants apprennent beaucoup plus facilement que les adultes à jouer de la musique ou à parler une deuxième langue.

## L'apport de l'imagerie

L'imagerie cérébrale peut-elle apporter de nouvelles pistes d'éducation et de rééducation ? (voir l'encadré *La signification des images cérébrales*, ci-après). Si le cerveau est plastique, il existe néanmoins des contraintes à son organisation : on ne peut pas tout apprendre n'importe comment. Certaines stratégies pédagogiques « marchent » et d'autres pas. Celles qui s'adaptent aux contraintes cérébrales sont plus efficaces que celles qui luttent contre nos tendances naturelles. Par exemple, reconnaître des visages est évident

(3) La nosographie décrit et classifie les troubles et les maladies.

## La signification des images cérébrales

L'imagerie ne met pas en évidence des effets « biologiques », présumés « fixés ». Elle présente l'état d'un cerveau, organe plastique par excellence, à un instant donné. Cet état est tout autant le produit de son histoire biologique que celui de l'environnement culturel dans lequel il se situe. Ainsi illettrisme et dyslexie peuvent-ils se traduire par les mêmes images. Pourtant l'un est lié à la non-fréquentation de l'école et l'autre à des difficultés de l'apprentissage de la lecture. L'imagerie est donc tout autant capable d'explorer les causes biologiques de la dyslexie que l'impact de telle ou telle stratégie éducative. Cette absence de spécificité crée d'ailleurs une difficulté dans l'interprétation des résultats lors de la comparaison d'un groupe pathologique et d'un groupe contrôle, puisque les différences observées peuvent être liées à la cause de la pathologie ou n'en être que la conséquence. Par exemple, si les dyslexiques n'activent pas la région « de la forme visuelle des mots », est-ce dû à une mauvaise organisation de cette région occipitale qui serait à la source des difficultés de lecture ou, à l'inverse, est-ce l'automatisation de la reconnaissance des lettres dans cette région qui n'a pu se produire du fait d'un nombre insuffisant de textes lus ? Cause ou conséquence, il est souvent difficile de séparer ces deux possibilités.

pour un humain et difficile pour un ordinateur. Au contraire, multiplier des nombres nous demande un effort alors que c'est une opération basique pour un ordinateur. Il s'agit donc de trouver les stratégies les plus efficaces en tenant compte des caractéristiques cérébrales. La première étape consiste évidemment à comprendre comment l'enfant ou l'adulte sans problème lit, parle, calcule.

Que nous a appris l'imagerie à ce sujet ces dernières années ? La dyslexie, pathologie la plus étudiée, constitue l'exemple le plus clair de ce que nous pouvons comprendre. L'apprentissage de la lecture consiste à établir une correspondance entre une forme visuelle et le son qu'elle représente. Ce processus modifie en profondeur les régions visuelles du cerveau, lesquelles développent une réponse spécifique aux chaînes de caractères fréquemment rencontrées pour le codage des sons de la langue. Cette région dite « de la forme visuelle des mots » se situe dans le **gyrus** fusiforme gauche, à des coordonnées étonnamment semblables d'un individu à l'autre, qu'ils parlent (et écrivent) ou non la même langue (figure 1). Une telle reproductibilité peut paraître surprenante pour une activité culturelle, mais elle est vraisemblablement liée à la relation privilégiée de cette région cérébrale avec, d'une part, les aires visuelles qui codent les informations au centre du champ visuel (**fovea**) et, d'autre part, les régions du langage oral. Cette activation spécifique aux mots s'établit rapidement puisque des études en IRM menées à **NeuroSpin** révèlent que des enfants de fin de CP ont déjà développé cette réponse. La lecture modifie aussi profondément le réseau neuronal du langage oral, car elle nécessite une prise de conscience analytique du langage parlé jusqu'à ses briques les plus élémentaires, les **phonèmes**. Bien que dès la naissance les nourrissons discriminent les phonèmes de façon similaire aux adultes, la manipulation consciente de ces éléments ne devient efficace qu'au moment de l'apprentissage de la lecture. Les mauvaises performances des illettrés dans des tâches où ils doivent « jouer » avec des phonèmes le prouvent.

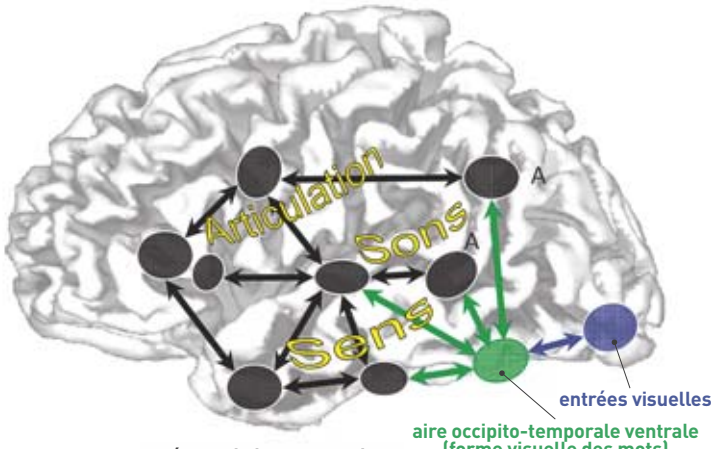
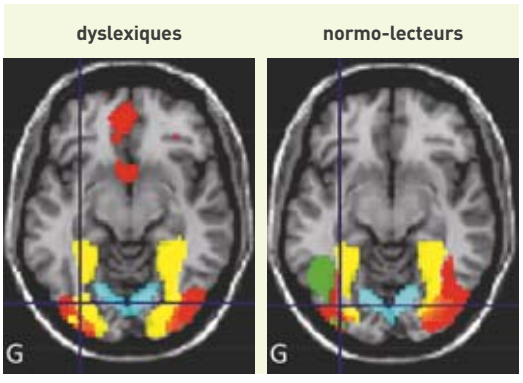



Figure 1.
Le circuit cérébral de la lecture. La lecture consiste à connecter les régions visuelles (en bleu) aux régions du langage (en noir). Dès la première année d'apprentissage de la lecture, une région dite « de la forme visuelle des mots » (en vert) se spécialise dans la reconnaissance des lettres. Cette région a du mal à apparaître chez les dyslexiques car, le plus souvent, ils codent mal les sons de la parole dans les régions temporales postérieures (A) et peinent à apprendre la correspondance son/lettre.

### Le cerveau dyslexique

Chez les dyslexiques, la région « de la forme visuelle des mots » s'active beaucoup moins (voire pas du tout) lors de tâches de lecture que chez les normo-lecteurs de même âge (figure 2), et ce quelle que soit la langue. Les dyslexiques montrent également moins d'activation dans les régions du langage oral, et plusieurs études structurales révèlent des anomalies dans la **substance blanche** à gauche, dans une région où passe le faisceau arqué, un important faisceau de fibres nerveuses reliant les différentes régions linguistiques. Ces résultats s'accordent avec le modèle actuel de la dyslexie qui attribue les difficultés de lecture à des problèmes de décodage des sons de la parole. La moindre activation de la région « de la forme visuelle des mots » ne serait ainsi qu'une conséquence de l'absence d'automatisation de la reconnaissance visuelle des mots. La difficulté à percevoir la différence entre les sons « b » et « d » empêche évidemment de leur assigner des lettres. D'ailleurs, pour des mots




CEA – Inserm

Figure 2.
Activité cérébrale chez des enfants dyslexiques ou non. La région visuelle s'active de la même manière chez des enfants de 9 ans dyslexiques ou normo-lecteurs lorsqu'ils regardent un damier (en bleu), des maisons (en jaune) ou des visages (en rouge). En revanche, la vision de mots n'active la région « de la forme visuelle des mots » (en vert) que chez les normo-lecteurs.

CEA – Inserm

Petite fille volontaire pour participer à une étude d'IRM fonctionnelle, menée à NeuroSpin, destinée à élucider les mécanismes des apprentissages.

bien connus, l'activation dans la région « de la forme visuelle des mots » est similaire chez des adultes normo-lecteurs et des mauvais lecteurs persistants. Cependant ces derniers recrutent en plus la région préfrontale droite, suggérant qu'ils s'aident beaucoup plus de la mémoire que les normo-lecteurs. Comme pour les différences entre lecteurs de différentes langues (voir l'encadré *Langues et imagerie*, ci-contre), il est donc possible de compenser des difficultés par l'utilisation de régions cérébrales supplémentaires.

## Des stratégies alternatives

Ces observations témoignent des ressources dont dispose le cerveau, même en cas de difficultés, mais il faut alors adopter de nouvelles stratégies. Par exemple, écrire la forme de la lettre en en disant le son et en la visualisant aide significativement l'apprentissage des correspondances sons/lettres chez l'enfant normo-lecteur. Chez les dyslexiques, nous avons observé en imagerie à NeuroSpin que ceux qui s'en sortent le mieux sont ceux qui présentent le plus d'activation dans la région correspondant à la main lorsqu'ils entendent de la parole. Ce résultat suggère qu'ils utilisent un codage manuel pour compenser leurs difficultés auditives. Une telle stratégie, que ces enfants ont sans doute découverte spontanément, pourrait être systématiquement et explicitement mise à profit.

Le succès évolutif de l'espèce humaine repose sur son développement culturel, où chaque génération enseigne à la suivante. Même nouveau-né, même dyslexique ou dyspraxique, le cerveau est une fantastique machine à apprendre. Si la pédagogie habituelle n'est pas la bonne pour un enfant particulier, à nous de trouver une nouvelle solution qui s'appuie sur d'autres compétences pour contourner la difficulté.

## Langues et imagerie

Les différences entre langues « opaques » et « transparentes » sont visibles en imagerie. Les lecteurs anglophones recrutent beaucoup plus les régions de la production de la parole alors que les Italiens activent davantage une voie plus directe de stockage des sons de la parole. Pour déterminer la prononciation d'une suite de lettres, les anglophones sont obligés de recruter les aires frontales comme le font les jeunes lecteurs, tandis que cette étape n'est pas nécessaire dans une écriture régulière comme l'italien. Cet exemple montre comment différents environnements culturels peuvent recruter plus ou moins certaines aires cérébrales, mais pas n'importe lesquelles !

Plus nous comprenons les mécanismes cérébraux, plus nous pourrons imaginer de telles solutions. L'imagerie cérébrale devient alors un outil précis et précieux dans cette quête. Les recherches n'en sont qu'à leur début puisque ces techniques sont encore récentes. Toutefois, ces prochaines années devraient voir une dissection de plus en plus fine des mécanismes d'apprentissage et l'apparition de nouvelles suggestions pédagogiques pour éviter de laisser un quart de nos concitoyens sur le bord de la route.

> **Ghislaine Dehaene-Lambertz**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

# La **dyscalculie**, le sens perdu des nombres

**La dyscalculie développementale, trouble de l'apprentissage de l'arithmétique, provient d'une altération du « sens des nombres ».** L'homme – comme d'autres espèces animales – possède en effet une capacité innée à distinguer les quantités. Celle-ci trouve sa base neuronale dans une région du cortex également impliquée dans le sens de l'espace. Autant de pistes pour développer des tests de diagnostic précoce et des outils de rééducation des enfants dyscalculiques.

wavebreakmedia/Shutterstock.com

La dyscalculie développementale, ou difficulté à apprendre l'arithmétique, touche des enfants d'une intelligence parfaitement normale par ailleurs.

Certains enfants, bien que normalement intelligents, n'arrivent pas à résoudre des opérations aussi simples que 7 - 3. D'autres ne parviennent pas à estimer, ou à comparer, à l'œil nu des quantités, même lorsqu'il n'y a que deux ou trois objets devant eux. Ils peinent à comprendre qu'un nombre puisse être plus grand qu'un autre et à mettre en relation différents types de symboles numériques (nombres prononcés à l'oral, nombres écrits avec les chiffres arabes, etc.). Plusieurs études parues aux États-Unis et en Israël estiment que 5 % des enfants éprouvent des difficultés inhabituelles dans l'apprentissage de l'arithmétique. Ce trouble est appelé *dyscalculie développementale*. Proche de la dyslexie, qui se manifeste par des difficultés dans l'apprentissage de la lecture, il est pourtant bien moins connu et compris que cette dernière (voir *L'apport des neurosciences pour les apprentissages : l'exemple de la dyslexie*, p. 30). Comme elle, il peut survenir chez des enfants présentant un quotient intellectuel (QI) normal ou supérieur à la moyenne, et vivant dans un environnement social et familial sans problème majeur. Comme la dyslexie, la dyscalculie est parfois associée à d'autres déficits **cognitifs** qui, dans ce cas, sont typiquement de nature spatiale (problèmes d'orientation dans l'espace, troubles de la motricité, de la mémoire spatiale, etc.).

## D'où provient la dyscalculie ?

Il est encore difficile de répondre d'une façon définitive à cette question. D'une part car il existe sans doute plusieurs sous-types de dyscalculie, d'autre part parce que l'absence de test diagnostique commun empêche de comparer systématiquement les résultats obtenus dans différents centres et différents pays. Néanmoins, les résultats actuels suggèrent que la cause principale de la dyscalculie est un trouble primaire de la perception des quantités numériques, qui entraîne, pendant l'apprentissage, des difficultés dans la compréhension des symboles numériques (les chiffres arabes) et des principes du calcul arithmétique. La neuroimagerie montre que ce trouble est lié à une désorganisation des **neurones** de la région interpariétale du **cortex** qui, chez le singe macaque comme chez l'homme, héberge des populations neuronales dédiées à la représentation de la cardinalité[1] d'ensembles d'objets concrets, et à la transformation mentale de cardinalités (additions, soustractions...). Ces neurones sont surnommés les « neurones des nombres » (figure). Chez l'homme cette spécialisation du cortex pariétal pour le nombre serait donc un héritage de l'évolution[2].

## Le sens du nombre est atteint

Un exemple de cette capacité intuitive : lorsque l'on laisse tomber cinq objets dans un bocal opaque, puis que l'on y rajoute cinq autres, un nourrisson regardera plus longuement la scène finale si dans celle-ci le bocal ne contient, une fois dévoilé, que cinq objets au lieu des dix attendus. Son « sens du nombre », inné, l'a averti d'une erreur de calcul. Plus tard, lors de

(1) Cardinalité : propriété d'un ensemble représentant sa « taille », donc le nombre de ses éléments.

(2) Beaucoup d'espèces animales possèdent d'étonnantes capacités mathématiques, qui leur permettent de faire la différence entre le nombre d'objets de deux ensembles, mais aussi d'effectuer des calculs approximatifs.

l'apprentissage, les enfants comprennent les symboles numériques (noms de nombres, chiffres arabes) et le calcul formel parce que leur cerveau est déjà capable de se représenter les quantités numériques et leurs transformations. Cette intuition insuffle donc une signification quantitative à des symboles qui, sans cela, resteraient vides de sens. Au niveau cérébral, nous avons démontré que ce sont précisément les régions du cortex pariétal représentant les ensembles d'objets concrets qui s'activent lorsque nous effectuons du calcul mental avec des chiffres !

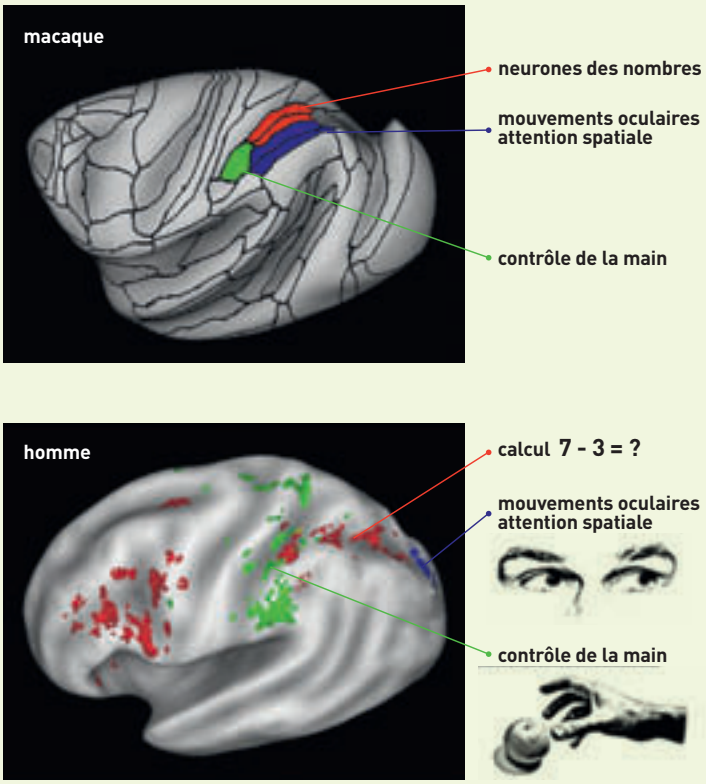
On comprend dès lors qu'une désorganisation précoce de ces circuits corticaux puisse conduire à une perte sélective du sens des nombres et entraîner des difficultés en mathématique. En effet, chez les enfants dyscalculiques, le sens du nombre est atteint : ils ont du mal à discriminer deux ensembles d'objets et à estimer le résultat d'une opération arithmétique entre ces ensembles. Ce trouble de la perception numérique est à l'origine de leur difficulté à comparer des chiffres arabes ou à faire du calcul mental. L'imagerie montre que leur cortex pariétal présente une altération structurelle (volume de **substance grise** diminué, dessin de circonvolutions corticales modifié) et **métabolique** par rapport aux enfants sans troubles dyscalculiques.

## Des capacités spatiales souvent fragiles

Les circuits neuronaux dédiés au nombre sont inscrits dans une mosaïque de régions du cortex pariétal affectées au traitement spatial, impliquées dans le contrôle de l'attention spatiale ainsi que dans la programmation fine du mouvement (figure). Ces régions cérébrales spécialisées dans le traitement des informations spatiales et numériques se développent ensemble, et leur étendue chez l'adulte montre une forte corrélation **génétique**. Ceci suggère que l'association fréquente entre la dyscalculie et des troubles de l'orientation dans l'espace (ainsi que dans le temps) et du contrôle fin du mouvement (comme dans certains cas de dyspraxie) a une base neurobiologique.

## La génétique de la dyscalculie

Il existe très probablement une contribution génétique à la dyscalculie, puisque sa co-occurrence au sein d'une même famille est 10 fois plus importante que son occurrence dans la population générale. Chez les jumeaux homozygotes – « vrais jumeaux » dont le patrimoine génétique est rigoureusement identique –, si l'un est atteint, l'autre l'est également dans 70 % des cas. Par ailleurs, la dyscalculie est souvent – mais pas systématiquement – présente dans des pathologies d'origine génétique comme le **syndrome de Turner**, le **syndrome de l'X fragile** ou encore le **syndrome de Williams**. Les facteurs environnementaux ont également un fort impact, en particulier lors des phases précoces du développement cérébral. La dyscalculie est ainsi plus fréquente chez les enfants nés prématurément, et chez ceux exposés à l'intoxication alcoolique de leur mère durant la période fœtale.




CEA – Inserm

Figure.
En haut, régions cérébrales du cortex pariétal impliquées dans le traitement des nombres et de l'espace chez le singe macaque. En bas, régions cérébrales du cortex pariétal impliquées dans le calcul et le traitement de l'espace chez l'être humain.

## Diagnostic et rééducation

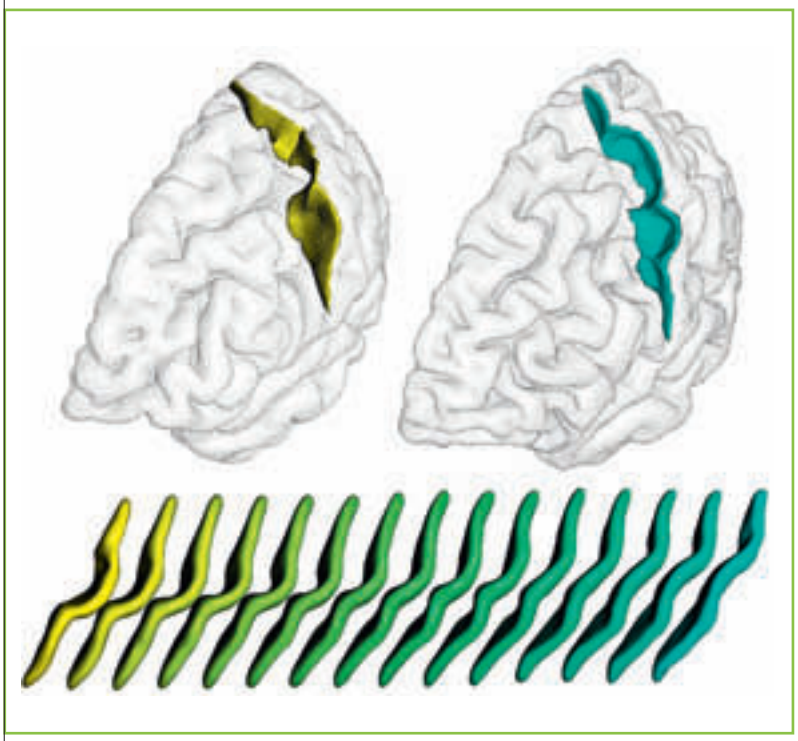
La dyscalculie développementale est un trouble d'origine neurobiologique sans relation avec un mauvais enseignement, ni avec une quelconque paresse ou un manque de motivation de l'enfant. Elle ne dérive pas non plus de troubles émotionnels ou relationnels, comme certains thérapeutes d'orientation psychanalytique l'ont suggéré dans le passé. Il est donc impératif d'identifier ce trouble le plus tôt possible pour ne pas culpabiliser l'enfant et lui éviter ainsi une perte de confiance en soi et une inutile souffrance psychologique. La recherche appliquée est aujourd'hui mobilisée pour développer des tests de diagnostic précoce et mettre au point de nouveaux outils de rééducation, dont l'efficacité devra être évaluée expérimentalement. Tel est le cas de deux outils en forme de jeux informatiques que nous avons créés dans le laboratoire Unicog de **NeuroSpin** : « La Course aux Nombres » et « L'Attrape-Nombres »[3]. Ces jeux sont conçus pour renforcer l'intuition précoce des nombres et la mise en liaison avec le sens de l'espace et la reconnaissance des mots et des chiffres.


**> Manuela Piazza**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*


(3) http://www.attrape-nombres.com et http://www.lacourseauxnombres.com/

# La **plasticité cérébrale**, un **atout** encore sous-estimé

**Contrairement à un ordinateur, notre cerveau n'est pas définitivement « câblé » à la naissance mais évolue avec l'expérience.** L'apprentissage de la lecture constitue une parfaite illustration de cette plasticité cérébrale. L'IRM révèle à quel point cet apprentissage et, par exemple, la situation des gauchers contrariés remodèlent en profondeur l'anatomie du cerveau. Autant d'enseignements à prendre en compte pour définir de meilleures stratégies pédagogiques.



CEA/Z.-Y. Sun, D. Rivière et J.-F. Mangin

Gauchers contrariés : la preuve de la plasticité cérébrale. La forme du sillon central gauche, qui abrite les régions sensori-motrices liées à la main droite, dépend de la latéralité manuelle. Les gauchers ont un biais vers la forme jaune alors que les droitiers tendent vers la forme bleue. La sollicitation systématique d'une seule main pour écrire conduit le sillon associé à s'allonger sans que sa forme globale ne change. De ce fait, les gauchers contrariés ressemblent aux gauchers en ce qui concerne la forme, alors que les longueurs de leurs deux sillons centraux présentent la même asymétrie que celle des droitiers.

À sa naissance, le bébé humain possède quelque cent milliards de **neurones** qui ne se multiplieront plus, sauf dans quelques régions très particulières comme l'hippocampe. Son cerveau n'est cependant pas pleinement développé, loin de là, car les connexions entre ces neurones, les **synapses**, commencent à peine à se former. Seules 10 % d'entre elles sont présentes à la naissance. Elles seront rapidement un million de milliards, soumises à un processus de sélection visant à éliminer les moins actives. Il faudra une vingtaine d'années pour que la connectivité cérébrale atteigne sa pleine maturité. Cette plasticité – c'est le nom de cette capacité du cerveau à se remodeler avec l'expérience vécue – diminuera ensuite, sans pour autant disparaître. Le cerveau n'est donc pas définitivement câblé, comme un ordinateur. Nous sommes en mesure d'apprendre des choses nouvelles tout au long de notre vie.

## Reconvertir une structure préexistante

L'idée que le cerveau serait une ardoise vierge sur laquelle viendraient indifféremment s'imprimer les apprentissages les plus divers est néanmoins parfaitement erronée. Au contraire, les acquis s'appuient sur une machinerie déjà constituée, bien qu'en partie plastique. Le cerveau est dès l'origine organisé pour sentir, parler, entendre, regarder... Par exemple, il n'est pas improbable qu'il existe un système particulier « pré-câblé » pour la reconnaissance des visages. Cette fonction, indispensable aux espèces sociales comme la nôtre, a pu être sélectionnée au cours de l'évolution. *A contrario*, il n'existe évidemment pas de module cérébral spécialisé dans la lecture. Cette invention culturelle est beaucoup trop récente pour appartenir à un quelconque « programme » **génétique** de développement cérébral. Le cerveau humain n'est donc pas « câblé » pour savoir lire. C'est l'apprentissage intensif de la lecture lui-même qui va mobiliser de nombreux circuits neuronaux, lesquels seront alors soumis à des contraintes entraînant un remodelage du câblage préexistant. L'acquisition de la lecture reconvertit ainsi des réseaux de neurones initialement dédiés à la reconnaissance visuelle des objets pour leur faire identifier, en quelques millisecondes, un mot écrit (figure). En quelques mois d'apprentissage, ce phénomène devient visible en imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle[1].

## Les effets de la lecture

Il n'est certainement pas fortuit d'enseigner la lecture à un âge si précoce, alors que la plasticité cérébrale atteint son pic. En immergeant les enfants dans un environnement artificiel de lettres et de mots, nous réorientons sans doute bon nombre des neurones de leur **cortex** temporal inférieur de manière à ce qu'ils codent l'écriture de façon optimale. L'acquisition de la lecture peut d'ailleurs donner lieu à une plasticité encore plus impressionnante. En effet, l'apprentissage

(1) L'identification des mots écrits ne fait pas appel à l'aire cérébrale de la reconnaissance des visages. Cette dernière enregistre les choses de manière « globale » tandis que la reconnaissance visuelle des objets est relative à la topologie dans l'espace.

du braille chez les enfants malvoyants modifie la structure de leur cerveau : des zones spécialisées dans le toucher envahissent les régions normalement impliquées dans la vision. La possibilité d'un remodelage persiste à l'âge adulte mais diminue sensiblement, d'où un apprentissage nettement plus laborieux. Tous ces résultats récents proviennent, là encore, d'observations en IRM fonctionnelle.
Il ne fait par ailleurs guère de doute que les heures passées à reconnaître d'infimes différences entre caractères accroissent les compétences analytiques de notre système visuel. La comparaison avec les illettrés révèle, effectivement, que la perception de formes géométriques s'améliore avec l'apprentissage de la lecture. Ces découvertes sur l'effet cérébral de l'apprentissage de la lecture démontrent bien que des régions hautement spécialisées du cerveau ne sont pas forcément innées : elles peuvent résulter d'un apprentissage.

## Les IRM, ou comment voir la plasticité

La plasticité du cerveau humain est donc encore sous-estimée. S'il est absurde de nier l'existence de contraintes génétiques sur les capacités cérébrales, on ne peut cependant les considérer, au mieux, que comme des biais facilitant l'apprentissage de certaines fonctions en conférant à chaque secteur du cortex des qualités et des défauts particuliers. Il est d'ailleurs probable que ces propriétés résultent plus de la connectivité d'un secteur avec le reste du cerveau que de spécificités de l'architecture microscopique locale.
L'IRM fonctionnelle n'est pas la seule technique d'imagerie disponible pour étudier la plasticité cérébrale. L'IRM de diffusion, qui s'appuie sur les mouvements aléatoires des molécules d'eau dans les tissus cérébraux, peut mettre en évidence des modifications microscopiques du câblage du cerveau suite à un apprentissage intensif. Il est même désormais courant, avec les techniques d'IRM cliniques, de déceler des modifications macroscopiques de la morphologie cérébrale induites par un processus d'apprentissage. Ainsi avons-nous récemment observé que les personnes alphabétisées, comparées à des personnes qui n'ont jamais appris à lire, présentent une meilleure organisation d'un faisceau de connexions de l'hémisphère gauche, vraisemblablement impliqué dans la transmission des informations visuelles aux aires du langage. Même les personnes alphabétisées à l'âge adulte présentent ce changement, ce qui montre bien que le cerveau reste plastique tout au long de la vie.

## Un *body-building* cérébral

Les effets de ce « *body-building* » cérébral se manifestent jusque dans la forme des plis du cortex. Par exemple, le sillon central, qui abrite les aires sensori-motrices, est plus marqué dans l'hémisphère dominant : celui des gauchers est plus long dans l'hémisphère droit, tandis que celui des droitiers est plus long dans l'hémisphère gauche (voir l'illustration p. 36). On pourrait penser que cette asymétrie est liée à l'origine de la latéralité manuelle. Il existe d'ailleurs d'autres différences morphologiques entre gauchers et droitiers : le sillon central forme un coude au cours du développement fœtal, coude qui s'avère plus bas dans l'hémisphère gauche chez les gauchers que chez les droitiers. Une étude sur des gauchers contrariés a montré que, tout comme chez les gauchers, ce coude reste plus bas chez eux que chez les droitiers. Et pourtant, l'entraînement forcé de la main droite à l'écriture conduit leur sillon gauche à s'allonger jusqu'à atteindre la taille de celui des droitiers. Il n'est donc pas improbable que l'asymétrie en faveur de l'hémisphère dominant chez l'ensemble de la population résulte des longues heures passées à écrire à l'école. Finalement, l'expérience ne se contente pas de modifier les connexions synaptiques du cerveau : elle peut même modifier le plissement cortical. C'est sans doute une manière de réguler les changements de volume tissulaire dus aux modulations microscopiques.

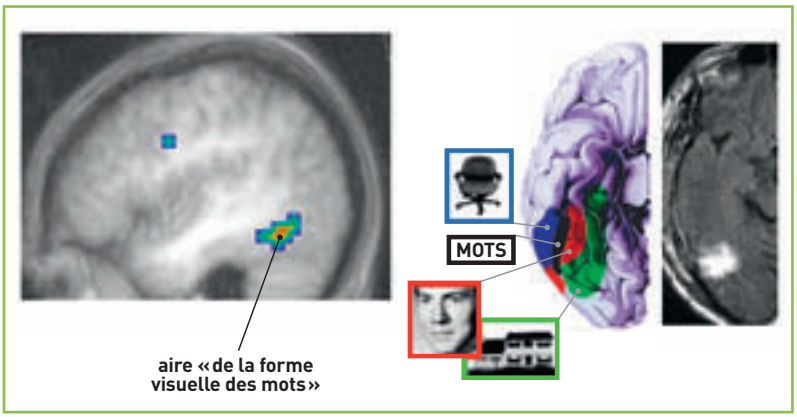


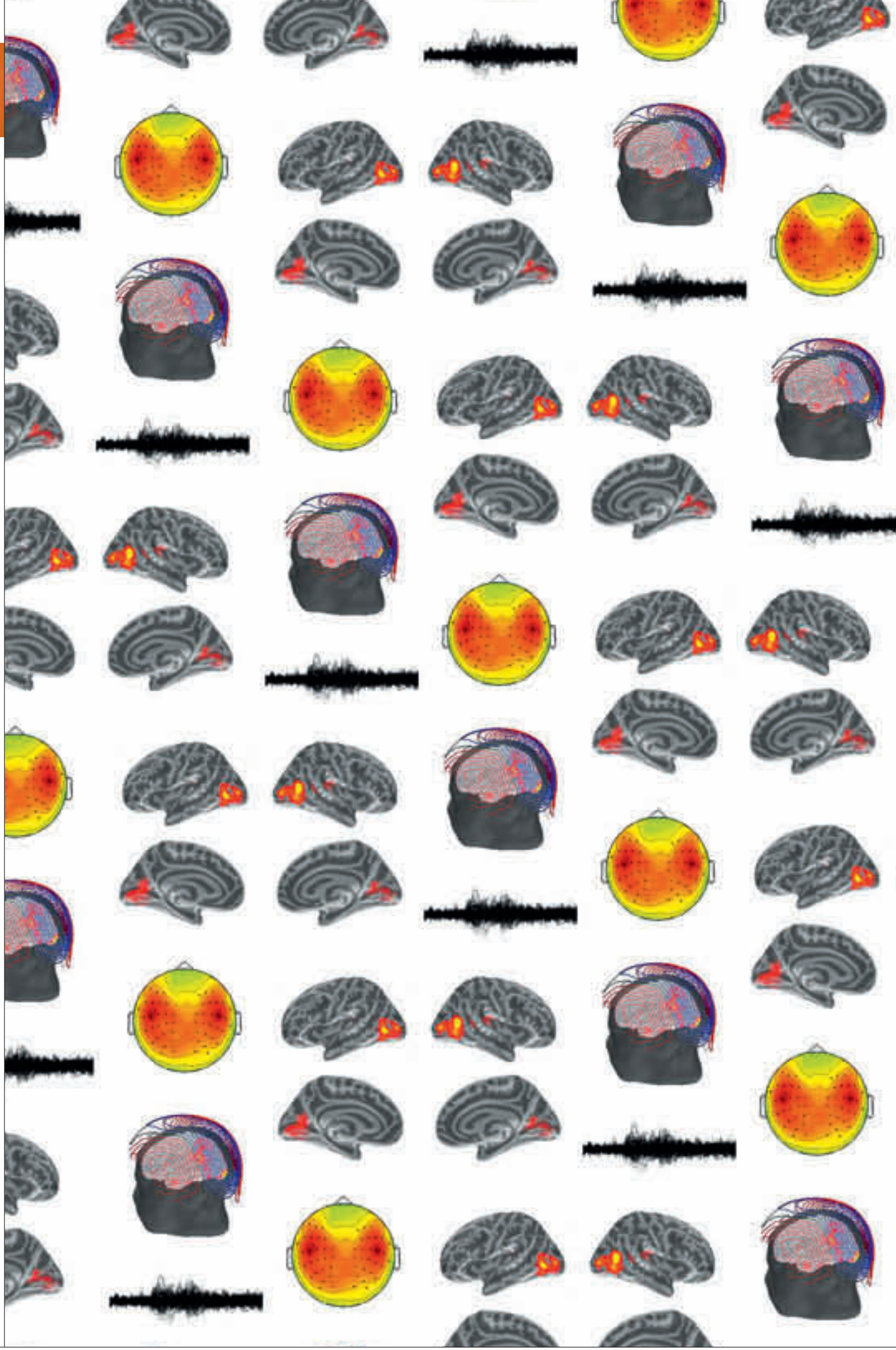

Figure.
L'aire « de la forme visuelle des mots », la « boîte aux lettres » du cerveau, est une petite région du système visuel qui s'active systématiquement au cours de la lecture. Cette activation est nettement plus importante pour les mots que pour d'autres catégories de stimuli visuels comme des photos de visages ou de lieux. Chez chacun d'entre nous, cette région est située au même endroit au sein d'une mosaïque de préférences pour diverses catégories d'objets. Si elle est détruite, comme chez le patient dont le cerveau est montré à droite, il arrive que nous perdions uniquement la capacité à lire.

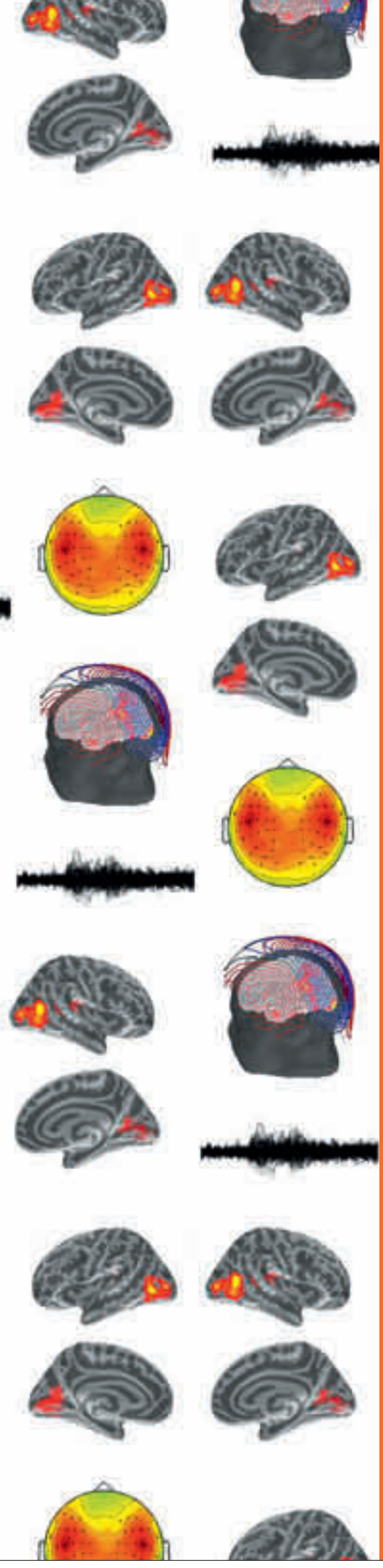
## Comment apprendre à lire ?

Ces progrès dans notre compréhension de la plasticité cérébrale incitent à une certaine forme d'optimisme. Notre cerveau, grâce à ses extraordinaires capacités d'adaptation, est à même d'intégrer avec brio les incessantes évolutions de notre environnement. Bien que cette plasticité diminue avec l'âge, elle reste présente comme l'atteste le succès grandissant des techniques de rééducation mises en œuvre après les accidents cérébraux. Certains choix éducatifs bénéficieraient aussi certainement d'une meilleure connaissance – et prise en compte – de la plasticité cérébrale. Les débats récurrents sur la stratégie idéale pour l'apprentissage de la lecture, par exemple, s'en trouveraient apaisés...

> **Jean-François Mangin**[1]
et **Stanislas Dehaene**[2,3]
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
[1]Unité analyse et traitement de l'information
[2]Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

[3]Collège de France, *Paris*
et Université Paris-Sud 11, *Orsay*





Réponses enregistrées en MEG lorsque le sujet voit et/ou entend des stimuli.
CEA/NeuroSpin

# III. ARCHITECTURE COGNITIVE ET CERVEAU

La complexité du traitement de l'information par le cerveau se dévoile peu à peu grâce aux études expérimentales couplant la neuroimagerie fonctionnelle aux neurosciences cognitives et aux sciences computationnelles. Les opérations d'encodage et de décodage de l'information effectuées par le cerveau sont illustrées ici par trois grandes fonctions cognitives que sont le langage, la conscience et la cognition temporelle.

Prenons l'exemple du langage. La compréhension d'une phrase ne se réduit pas à la compréhension des mots qui la composent mais à sa structure, c'est-à-dire à sa syntaxe. Nous sommes exposés quotidiennement à de nouvelles phrases qui n'ont jamais été lues ou entendues, pourtant nous sommes capables de les analyser et d'en percevoir le sens. Ceci est possible car notre cerveau dispose de zones spécialisées dans le traitement des structures hiérarchiques nommées arbres syntaxiques. La découverte de cette voie hiérarchique au sein du cerveau par l'imagerie cérébrale a initié la réflexion sur un modèle neuronal du traitement du langage.

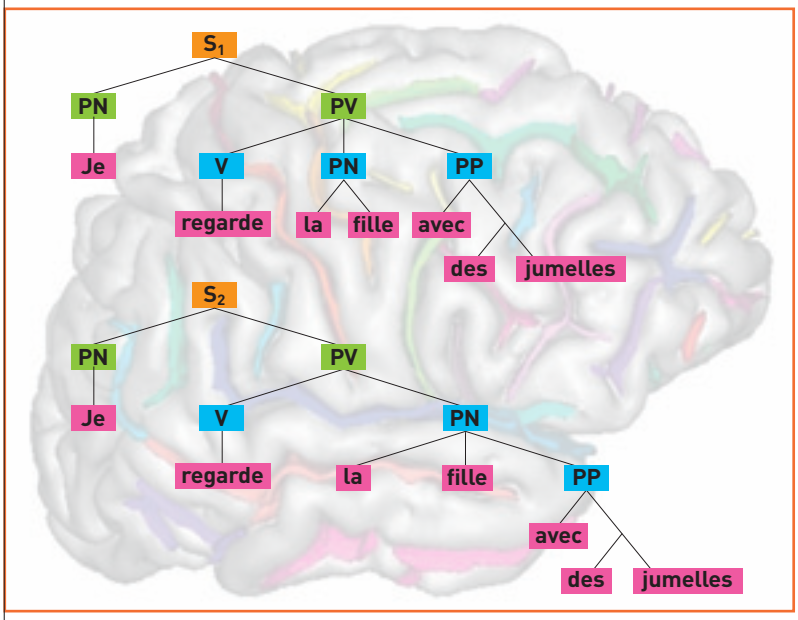
Par ailleurs, les chercheurs ont découvert récemment que pour être perçu consciemment, un stimulus visuel tel qu'un mot doit induire une activation neuronale qui s'étend progressivement à un grand nombre de régions cérébrales et qui persiste au-delà de 300 millisecondes après la présentation du mot. Si l'activité cérébrale reste focale et de durée courte, le mot ne sera pas perçu consciemment. Cette caractérisation de l'activité neuronale permet de détecter les troubles de la conscience : elle est ainsi suffisamment discriminante pour identifier les états de conscience d'individus plongés dans le coma.

La cognition temporelle qui inclut la perception du temps est une autre caractéristique fondamentale de l'être humain. Le temps perçu ne se réduit pas à la flèche du temps physique et s'étoffe d'autres propriétés mentales telles que l'anticipation, la causalité ou la durée ; toutes ces représentations subjectives contribuent à notre représentation mentale du temps. Les informations multiples qui parviennent au cerveau sur différentes échelles de temps doivent être intégrées afin d'élaborer ce que nous appelons notre conscience du temps.

**> Virginie van Wassenhove**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

# Structures syntaxiques et cerveau

**La compréhension du langage, faculté propre à l'espèce humaine, met en jeu bien d'autres mécanismes que la simple reconnaissance des mots.** Pour interpréter correctement une phrase, il faut notamment prendre en compte sa structure grammaticale (ou « syntaxique »). L'imagerie cérébrale non invasive permet d'appréhender l'activité du cerveau quand celui-ci regroupe les mots dans ces structures syntaxiques.




CEA

Figure 1. Exemples d'arbres syntaxiques. Une même séquence de mots peut être associée à des structures et des interprétations différentes ; PN, PV et PP signifient respectivement phrase nominale, phrase verbale et phrase propositionnelle.

À l'instar de nombreuses espèces animales, nous possédons une impressionnante capacité à identifier les « objets ». Nous reconnaissons facilement le bruit d'un train, la silhouette d'un animal dans un paysage, un parfum... Cette faculté, banale en apparence, est due à des systèmes cérébraux qui apparient les entrées sensorielles avec des représentations stockées en mémoire – et résolvent pour cela des problèmes d'invariance perceptive dépassant les capacités des meilleurs systèmes automatiques de reconnaissance des formes.

Il est pourtant un domaine où la mémoire, aussi performante soit-elle, ne suffit plus : celui du langage. Nous sommes régulièrement exposés à des phrases que nous n'avons jamais entendues, et pourtant nous les comprenons sans problème. Notre cerveau, maîtrisant le langage, peut en effet reconstruire le sens d'une phrase inédite à partir des mots qui la composent. Quels sont les circuits cérébraux responsables des opérations sous-tendant cette faculté apparemment spécifique à l'espèce humaine ?

## L'organisation des phrases

Le langage peut être véhiculé par l'écrit, la parole, la langue des signes, voire par des supports plus exotiques comme la langue sifflée des bergers des îles Canaries. Dans tous les cas, après un premier traitement par l'aire sensorielle primaire de la vision ou de l'audition, les phrases activent des zones cérébrales situées principalement dans l'hémisphère gauche, tout au long du sillon temporal supérieur, ainsi que dans le gyrus frontal inférieur, plus connu sous le nom d'« aire de Broca ».

Une partie de ce réseau, dont l'épicentre semble situé au milieu du sillon temporal supérieur, paraît impliquée dans la reconnaissance et la compréhension des mots. Toutefois, pour interpréter une phrase, il ne suffit pas de comprendre les mots qui la composent. Il faut aussi identifier les relations entre ces derniers, par exemple déterminer le sujet et l'objet d'un verbe. Ces relations peuvent être exprimées par les positions des mots ou par des marqueurs grammaticaux (comme les marques de déclinaisons de cas en allemand). En français, dans une phrase déclarative, le sujet apparaît avant le verbe qui précède l'objet ; dans d'autres langues, comme le japonais, le verbe est en position finale, situé après l'objet. Une autre caractéristique des langues humaines est que les phrases peuvent être enchâssées, c'est-à-dire contenir elles-mêmes d'autres phrases. Par exemple, la phrase suivante : « La voiture que mon père a achetée hier est tombée en panne » contient une proposition subordonnée relative.

## Un codage neuronal de la syntaxe

Pour rendre compte des relations entre les mots ainsi que des phénomènes d'enchâssement, la plupart des théories linguistiques postulent que les phrases sont représentées mentalement par des structures hiérarchiques, aussi appelées « arbres syntaxiques » (figure 1), qui organisent leurs éléments constituants. Une branche active de la recherche en neurolinguistique s'attache à comprendre comment ces structures sont encodées dans le cerveau. Une expérience d'imagerie par résonance magnétique (IRM), menée par les équipes de NeuroSpin, a ainsi eu pour but d'identifier les aires cérébrales impliquées dans le calcul de la structure syntaxique. Ce travail prenait pour point de départ un résultat du théoricien américain Paul Smolensky, qui a proposé un modèle de réseau de neurones artificiel pour représenter des structures en arbres. Or ce modèle fait une prédiction somme toute assez simple : plus un groupe cohérent de mots – par opposition à une suite de mots déconnectés entre eux – est complexe, plus l'activation du réseau

| condition | exemples de stimuli [mots réels/pseudo-mots (Jabberwocky)] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| c12 | je | crois | que | tu | devrais | accepter | la | proposition | de | ton | nouvel | associé |
| | le | conçon | monuse | de | choger | de | la | diande | éduine | de | lilos | gestoupérés |
| c06 | tout | emballé | dans | du | papier | doré | naissance | de | cet | ordre | de | chevalerie |
| | dangées | dans | une | lupe | de | tatin | prelés | sur | le | rol | du | léplitre |
| c04 | le | feu | qui | crépite | il | raye | sa | poêle | elle | coupe | le | fil |
| | londus | dans | les | pourtities | puistade | tous | les | dets | les | pouteses | des | buits |
| c03 | rangs | du | fond | surface | du | bassin | finissent | le | manuscrit | écoutant | les | détails |
| | de | son | séporent | le | stroufier | floute | contaire | le | plou | caint | en | torfonque |
| c02 | les | meurtres | vivre | heureux | les | toits | une | émission | les | talons | en | montagne |
| | la | collotte | nément | dissif | du | bagrage | leurs | cemiges | le | persemier | meuges | juis |
| c01 | tous | tâches | ils | cinquante | vues | dialogue | revenir | historiques | dues | planté | grecque | très |
| | coufance | hares | ce | plaireple | poulu | cenule | guetonce | à | âneux | sautranure | dans | fornées |

Figure 2.
Les différentes séquences employées dans l'expérience. La taille des constituants croît du bas (1 mot c01) vers le haut (12 mots c12).

qui l'encode doit augmenter. La complexité d'un tel groupe, appelé aussi « constituant », se mesure tout simplement par le nombre de mots qu'il comprend.

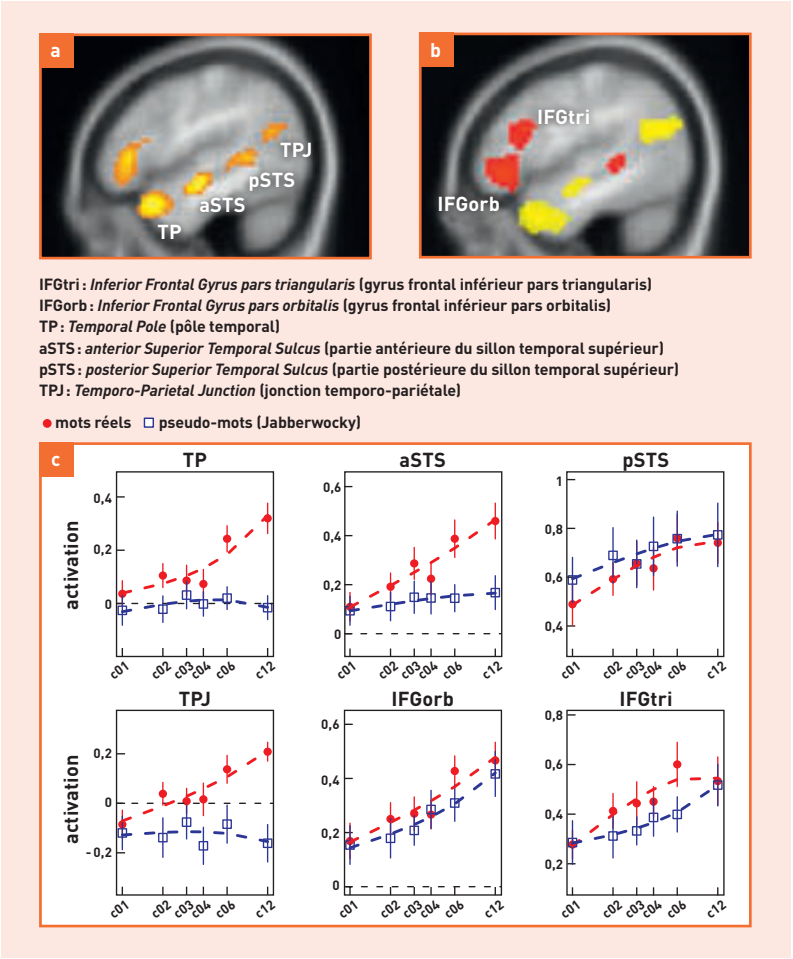
## La grammaire sous IRM

L'expérience réalisée à NeuroSpin utilisait des séquences de 12 mots organisées en constituants cohérents de taille croissante. Certaines séquences étaient des suites de mots déconnectés les uns des autres, d'autres comprenaient des groupes de 2 mots, d'autres des groupes de 3 mots, puis de 4, 6 ou 12 mots – dans ce dernier cas, la séquence correspondait à une phrase complète. Un autre ensemble de séquences a été construit de manière exactement similaire, mais les mots de contenu – noms, verbes, adjectifs, adverbes – y étaient remplacés par des pseudo-mots (figure 2). Cette manipulation visait à diminuer la contribution du sens des mots au profit du pur calcul de la structure syntaxique. Un constituant comme « le bateau de mon père » est ainsi cohérent d'un point de vue à la fois syntaxique et sémantique ; par contre, « le rimble de mon caluque » est acceptable syntaxiquement mais n'évoque pas de représentation sémantique.

Pendant l'expérience, des volontaires allongés dans le scanner IRM voyaient s'afficher ces séquences et devaient les lire, mot par mot. Les données ont été analysées avec pour objectif la recherche d'aires cérébrales dont l'activité était modulée par la taille des constituants. La figure 3a montre les aires où l'activité augmente avec cette taille lorsque les séquences sont formées de mots réels. Une bonne partie du réseau du langage est alors impliquée. Par contre, avec des séquences de pseudo-mots, seules les régions identifiées en rouge sur la figure 3b voient leur activité croître en fonction de la taille des constituants. Il s'agit du gyrus frontal inférieur (aire de Broca) et de la partie postérieure du sillon temporal supérieur. Les schémas d'activation (figure 3c) révèlent que ces régions sont pratiquement insensibles au statut lexical, c'est-à-dire au fait que les séquences contiennent des mots réels ou des pseudo-mots.

## Apport de l'imagerie

Ces résultats comportent plusieurs enseignements importants pour un neurolinguiste. D'une part, ils révèlent que les mots grammaticaux (articles, pronoms...), par opposition aux mots de contenu, suffisent à certaines parties du cerveau pour construire une représentation syntaxique de la phrase. D'autre part, ils éclairent les relations quantitatives entre la taille des constituants et l'activité dans plusieurs aires,




CEA – Inserm

Figure 3.
Résultats de l'expérience d'IRM visant à identifier les aires cérébrales impliquées dans le calcul de la structure syntaxique. En a, les régions où l'activation augmente avec la taille des constituants dans des séquences de mots réels. En b, résultat de la même expérience avec des séquences de pseudo-mots (Jabberwocky). Seule une partie (en rouge : pSTS, IFGtri, IFGorb) des régions précédemment repérées répond de la même façon qu'avec de véritables mots. En c, activations des régions en fonction de la taille des constituants syntaxiques (rouge = mots réels ; bleu = pseudo-mots).

une information utile pour affiner les modèles théoriques d'encodage des structures dans les réseaux de neurones. Le code neural des structures syntaxiques est encore bien loin d'être compris, mais cette expérience montre comment les techniques non invasives d'imagerie cérébrale peuvent y contribuer.


**> Christophe Pallier**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

# Vers une **exploration scientifique** de la **conscience**

**Comment percevons-nous notre environnement ? Comment le cerveau donne-t-il naissance à la représentation consciente d'un objet ?** Ces questions taraudent les chercheurs depuis l'aube des neurosciences. Les progrès en imagerie cérébrale et en psychologie expérimentale rendent maintenant possible l'exploration scientifique des mécanismes neuronaux de la conscience. Des découvertes majeures ont récemment été faites, certaines d'entre elles au centre NeuroSpin du CEA.

CEA – Inserm

Volontaire installé dans le système MEG et portant sur la tête un bonnet d'électroencéphalographie. L'EEG et la MEG permettent de suivre de milliseconde en milliseconde les transferts d'information à travers le cerveau.

Étudier la perception consciente chez l'homme est possible grâce à des protocoles de psychologie expérimentale au cours desquels un stimulus présenté à un participant sera parfois visible et parfois invisible. Le contraste entre ces deux situations est essentiel : la stimulation sensorielle est identique, seule la perception subjective du sujet est différente. Par exemple, quand deux images sont présentées en moins de cent millisecondes (ms), la première est fréquemment « masquée » par la seconde. L'observateur n'a absolument aucune conscience du premier stimulus.

L'imagerie cérébrale a cependant révélé que le cerveau intègre partiellement l'information sensorielle : la présentation du stimulus induit une activation dans le **cortex** visuel, à l'arrière du cerveau. Lorsque le même stimulus est consciemment perçu, l'activité **neuronale** est décuplée dans les régions visuelles et se propage dans les régions pariétales et frontales du cerveau (figure 1). L'électroencéphalographie (EEG) a permis de mesurer le décours temporel de cette activation. De 100 à 250 ms environ après la présentation du stimulus, ce sont essentiellement les régions visuelles du cerveau qui sont actives. L'activité gagne les régions frontales et pariétales après 350 ms. L'amplitude de cette activation dénommée « P300 » a la particularité d'être étroitement liée à la visibilité subjective du stimulus rapportée par l'observateur.

## Une période réfractaire

Le cerveau est limité dans sa capacité à effectuer plusieurs tâches simultanément. Si deux stimuli sont présentés à moins d'une demi-seconde l'un de l'autre (par exemple un téléphone qui sonne lorsque vous conduisez), la perception consciente du premier va soit retarder, soit faire échouer la perception du second. L'activité neuronale dans les régions pariétales et frontales pendant cette « période réfractaire » est retardée quand l'observateur est plus lent à répondre au second stimulus, et complètement absente lorsque le second stimulus n'est pas perçu consciemment. D'un point de vue comportemental, la période réfractaire provoque une illusion

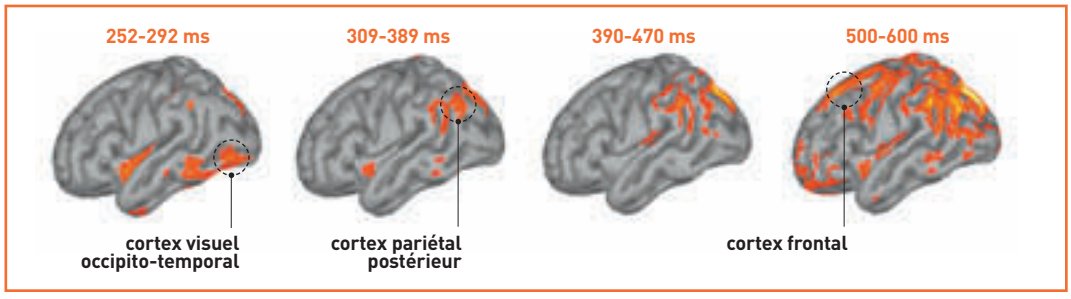



Figure 1.
Activité cérébrale mesurée en magnétoencéphalographie (MEG) lorsqu'une lettre est « flashée » (un dixième de seconde) sur un écran. De gauche à droite est représentée l'évolution temporelle de l'activité cérébrale dans l'hémisphère gauche, depuis les régions visuelles intégrant essentiellement les propriétés physiques du stimulus (couleur, contraste…) jusqu'aux régions pariétales et frontales liées à la perception subjective de l'observateur. Le temps indiqué correspond au temps écoulé après l'apparition du stimulus.

adapté de S. Marti *et al.*, « A Shared Cortical Bottleneck Underlying Attentional Blink and Psychological Refractory Period », *NeuroImage*, **59(3)** (2012) 2883-2898

PHOVOIR

Il est dangereux de répondre au téléphone lorsque vous conduisez car le cerveau est limité dans sa capacité à effectuer plusieurs tâches simultanément.

dans la perception du second stimulus. Même si les deux stimuli sont présentés quasi simultanément, l'observateur perçoit subjectivement l'apparition du second comme coïncidant avec la fin du traitement du premier stimulus. Alors que les régions sensorielles peuvent intégrer plusieurs stimuli en parallèle, l'activité dans les régions frontales et pariétales est strictement sérielle, ne traitant qu'un seul stimulus à la fois, et reflète étroitement l'expérience subjective de l'observateur.

## Activité cérébrale et états de conscience

Il est alors possible d'utiliser les propriétés caractéristiques de l'activité neuronale liée à la perception consciente comme marqueurs de la conscience chez des individus où aucun rapport subjectif ne peut être mesuré. Par exemple, une étude récente a révélé qu'une activation non linéaire, similaire à la P300 constatée chez l'adulte, était observée chez les nourrissons, bien que beaucoup plus tardive. Entre cinq et quinze mois de vie, la latence de cette activation diminue progressivement de 900 ms à environ 750 ms, ce qui suggère que les mêmes mécanismes cérébraux de l'accès conscient sont déjà présents. Les mêmes marqueurs ont été mis en œuvre pour tenter d'identifier des états de conscience résiduelle chez des patients ayant des troubles chroniques de la conscience. L'examen neurologique standard de ces patients permet de les classer en trois catégories : *végétatif*, *minimalement conscient* et *conscient*.

Sofie Gelskov

Contrairement à ce que l'on a longtemps cru, les bébés possèdent dès l'âge de 5 mois une forme de conscience similaire à celle des adultes. Cette étude, menée par des chercheurs de NeuroSpin et du CNRS, visait à déterminer si les marqueurs neuronaux de la conscience observés chez les adultes pouvaient également être présents chez le bébé. La présence de cette signature neuronale de la conscience a été testée sur 80 nourrissons âgés de 5, 12 et 15 mois, dont les réponses cérébrales étaient enregistrées par EEG. Ici, un bébé de 5 mois qui a participé à cette étude avec sa mère.

S. Kouider *et al.*, « A Neural Marker of Perceptual Consciousness in Infants », *Science* 19 April 2013, Vol. **340** no. **6130**, pp. 376-380

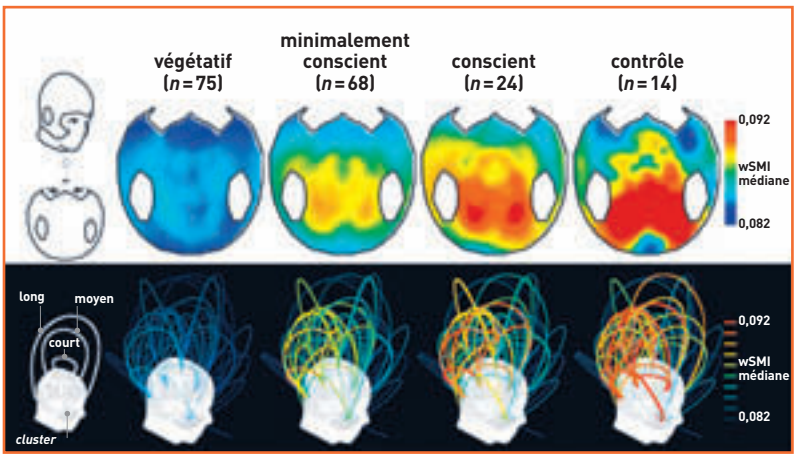



Figure 2.
La connectivité corticale *weighted Symbolic Mutual Information* (wSMI) augmente avec l'état de conscience. En haut, connectivité médiane que chaque électrode partage avec toutes les autres électrodes ; *n* correspond au nombre de patients inclus dans le groupe. En bas, 120 paires constituées par 16 groupes d'électrodes EEG (ou *cluster*), représentées sous forme d'arcs. La couleur et l'épaisseur de chaque ligne représentent la wSMI moyenne partagée par la paire correspondante.

adapté de J.-R. King *et al.*, « Information Sharing in the Brain Indexes Consciousness in Noncommunicative Patients », *Current Biology*, **23**, 1-6, October 7, 2013

Dans les trois cas, les patients sont à l'état d'éveil mais se différencient par leur capacité à répondre à l'environnement, à faire preuve de comportements volontaires et à communiquer avec autrui. Alors que les méthodes classiques n'offraient la possibilité d'identifier un état conscient que chez les patients conscients, une nouvelle méthode basée sur l'emploi d'algorithmes de décodage a permis d'identifier des états de conscience résiduelle chez 14 % des patients végétatifs, 31 % des patients minimalement conscients et 52 % des patients conscients. Chez les mêmes patients, l'analyse de la connectivité corticale a révélé que le partage de l'information à travers le cerveau, en particulier entre les régions frontales et pariétales, augmentait systématiquement avec l'état de conscience (figure 2).

## Des questions en suspens

La recherche sur les mécanismes neuronaux de la conscience est en plein essor. Si les découvertes expérimentales ont permis d'élaborer des théories et des modèles de la perception consciente, des questions fondamentales restent en suspens. La perception que nous avons de nous-mêmes, en tant qu'individu, est-elle importante dans la perception consciente ? Comment montrer que l'activité neuronale reflète toute la complexité de l'expérience subjective d'un observateur ? Comment l'évolution biologique a-t-elle donné naissance à l'architecture neuronale nécessaire à la conscience ? C'est par l'alliance de la psychologie expérimentale, de la biologie et des sciences computationnelles que ces questions pourront être explorées.

> **Sébastien Marti**[1] et **Stanislas Dehaene**[1,2]
[1]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

[2]Collège de France, *Paris*
et Université Paris-Sud 11, *Orsay*

# Le **temps** est-il un **« cas de conscience »** ?

Philippe Matsas © Flammarion

Étienne Klein

C. Lebedinsky

Virginie van Wassenhove

**Étienne Klein :** **Tel qu'il est figuré sur la ligne du temps physique, l'instant présent possède une durée nulle : il se concentre en un point. Mais la perception que nous en avons n'est jamais aussi condensée. Notre conscience le dilate en durée, l'habille de son voisinage temporel, au sens où elle allie le passé récent et le futur imminent au sein même du présent perçu. Ainsi notre conscience du présent rassemble-t-elle des instants successifs qui, en fait, ne coexistent pas physiquement. Les neurosciences parviennent-elles à comprendre cette « intégration » temporelle que fait la conscience ?**

**Virginie van Wassenhove :** Le cerveau est un système biologique complexe dans lequel l'information est massivement traitée en parallèle. Lorsque le cerveau analyse une scène de vie à un instant donné, les informations sensorielles sont dispatchées sur des aires cérébrales distinctes et spécialisées par exemple dans l'analyse du son (cortex auditif) ou dans l'analyse de l'identité et de la localisation d'événements visuels (voies ventrales et dorsales du système visuel). Un instant pour le cerveau peut effectivement avoir une durée, une période de temps physique pendant laquelle l'information est reformulée en un code neuronal.

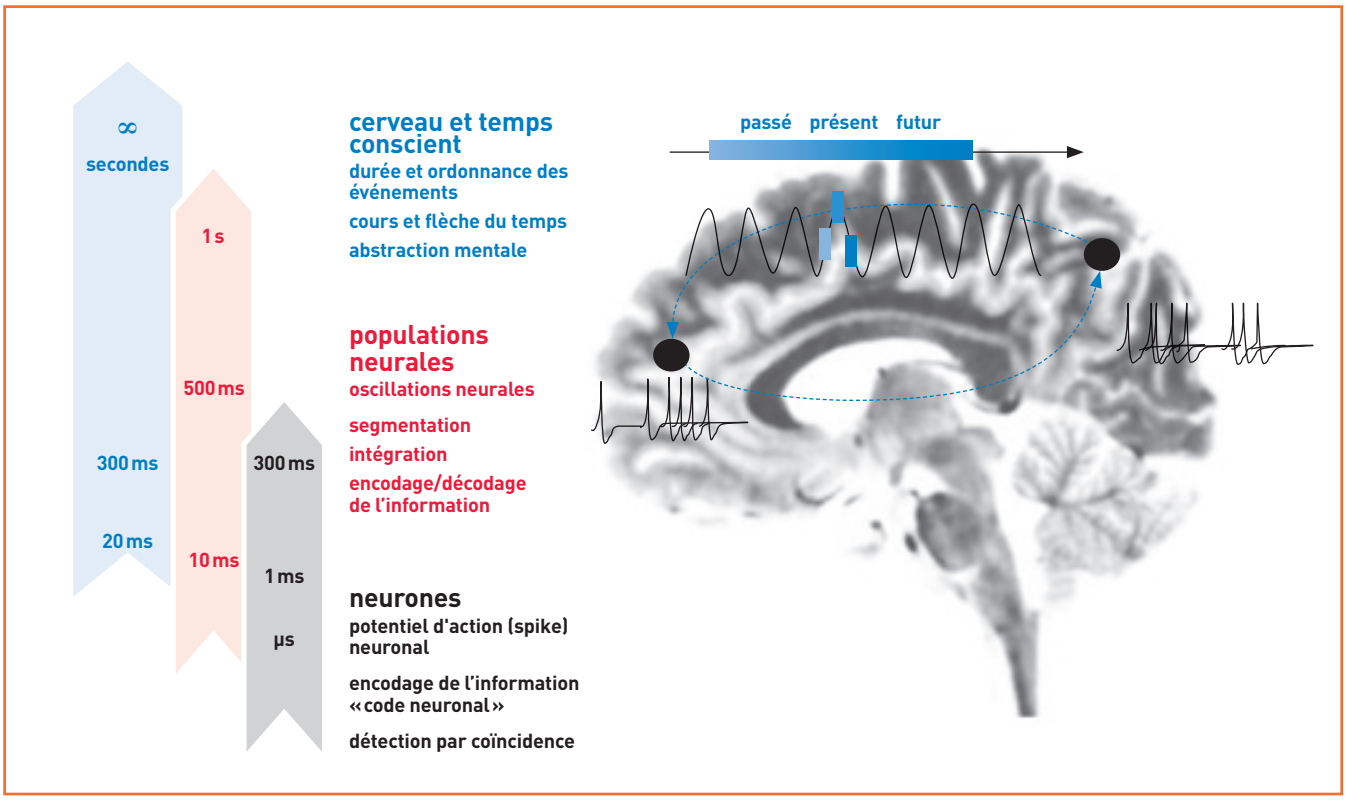
Les échelles de temps ou d'instants dépendent de l'échantillonnage temporel du réseau neural considéré. Par exemple, le système visuel peut échantillonner l'information visuelle à une fréquence d'environ 10 Hz alors que le système auditif est, lui, capable d'échantillonner l'information acoustique beaucoup plus rapidement (40 Hz). L'encodage de l'information à différentes échelles de temps dans des régions anatomiques distinctes suggère que, de manière distribuée, des instants coexistent au sein du cerveau. Cependant, ces instants-là ne sont pas encore nécessairement conscients.

Une fois ces instants créés, le problème est de réunir l'information encodée dans les différents réseaux et de la réintégrer en un tout qui fait sens pour notre conscience. Ce processus prend du temps – quelques dizaines à centaines de millisecondes. Une hypothèse de travail est donc que la durée du processus intégratif au sein du réseau impliqué dans la représentation consciente des événements est un instant ou moment psychologique. Phénoménologiquement, ce processus serait le présent épais.

**ÉK : Nous disons du temps qu'il s'écoule ou qu'il passe. Mais s'écoule-t-il ou passe-t-il *de lui-même* ? Ou bien ne s'agit-il que d'une impression qui provient entièrement de nous ? Pour répondre à ces questions, il faudrait pouvoir identifier et caractériser le « moteur du temps » : quelle est cette force qui fait que dès qu'un instant présent survient, il est aussitôt remplacé par un autre instant présent ? Ce moteur du temps est-il physique, ou bien est-il lié aux sujets conscients que nous sommes ? Prendre parti pour cette dernière hypothèse, comme l'ont fait certains philosophes (Kant, Husserl...), oblige à affronter les faits suivants, récemment mis en évidence : l'Univers a un âge au moins égal à 13,8 milliards d'années ; la formation de la Terre a eu lieu il y a 4,45 milliards d'années ; la vie y est apparue il y a 3,5 milliards d'années et l'apparition de l'homme ne remonte, elle, qu'à 2 petits millions d'années. Que disent brutalement ces nombres ? Que des objets plus anciens que toute forme de vie sur Terre ont bel et bien existé dans le passé de l'Univers ; que des événements innombrables se sont enchaîné, dont aucune conscience humaine n'a pu être le témoin. Or si le passage du temps dépend de nous, comment le temps a-t-il pu s'écouler avant notre apparition ? Ce « paradoxe de l'ancestralité », comme on l'appelle, vous semble-t-il rédhibitoire ? Cantonner le temps *dans le sujet*, ou vouloir que le temps n'ait de réalité que subjective, n'est-ce pas s'interdire d'emblée d'expliquer l'apparition du sujet *dans le temps* ?**

**VvW :** Les lois de la physique nécessitent-elles une conscience pour exister ? Il est essentiel de resituer le problème et de distinguer le temps de la physique des phénomènes psychologiques lorsque nous parlons de « perception du temps ». Du point de vue des neurosciences cognitives, la réalité consciente du monde se réduit par définition à la mécanique cérébrale. Le cerveau permet de reconstruire la réalité physique qui nous entoure mais aussi de créer des réalités parallèles : par exemple, de se projeter dans le futur ou de se souvenir des instants passés qui ne sont plus là, en face de nous, dans le monde présent. Et cependant, ces projections mentales-là font bien partie de la réalité physique dans le présent !

En neurosciences, il existe deux classes majeures de phénomènes temporels. La première est celle du « temps implicite » : il s'agit des phénomènes biologiques qui nous synchronisent de manière automatique avec le temps physique. C'est le cas des horloges biologiques qui suivent les cycles naturels et assurent le cycle éveil/sommeil ; la dynamique oscillatoire est aussi une propriété fondamentale des réseaux de neurones. Par exemple, les *central pattern generators* (ou réseau locomoteur spinal) permettent de marcher sans y penser par une simple commande venue du cerveau qui déclenche le fonctionnement d'une circuiterie oscillatoire générant l'alternance des contractions musculaires. Le temps implicite est plus généralement celui qui synchronise nos actions avec le monde extérieur. Il nous permet notamment de prédire l'arrivée d'un ballon ou d'éviter une voiture.



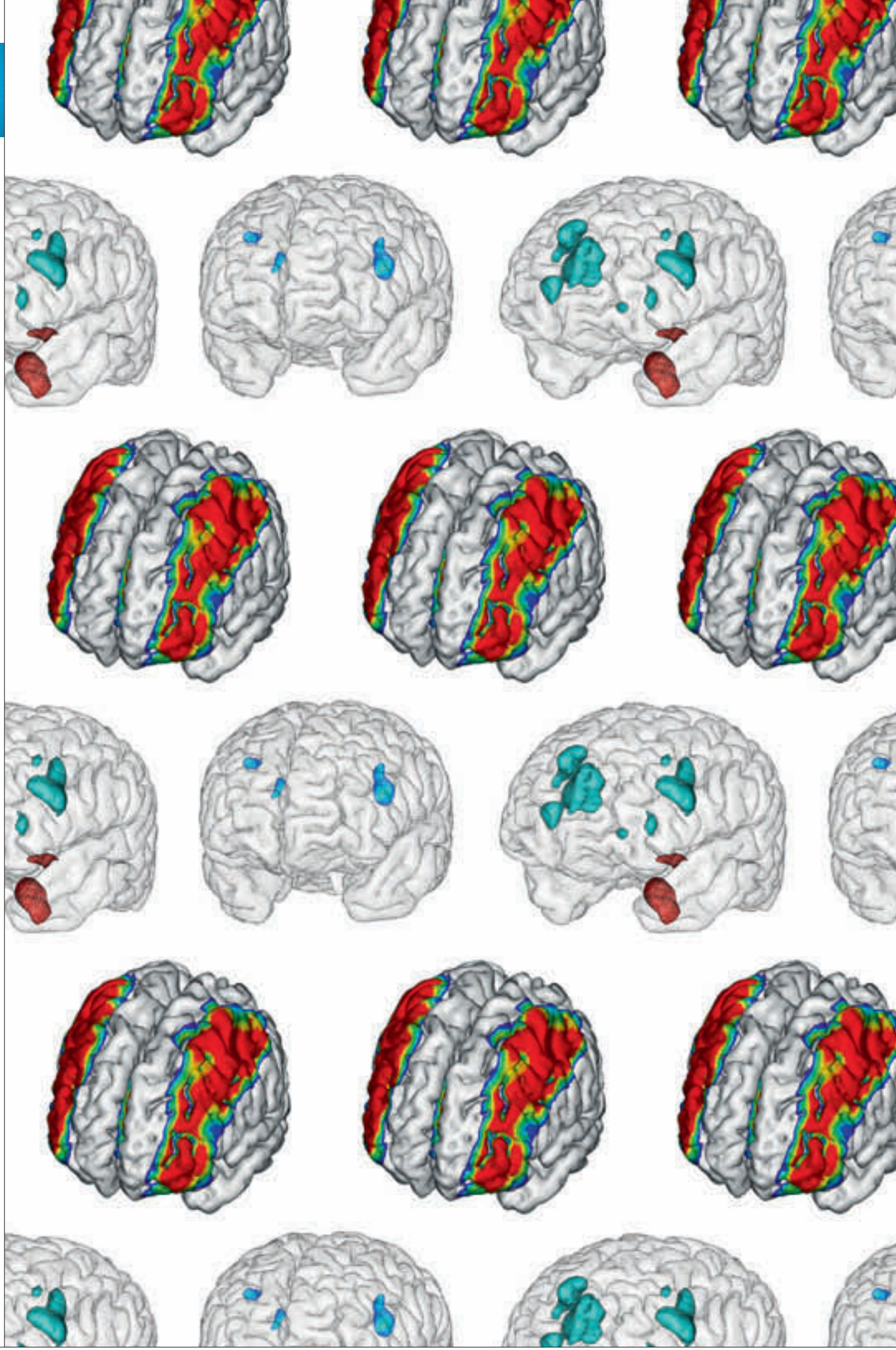

Ces anticipations sont automatiques, intrinsèques à la dynamique neurale et préviennent le futur pour permettre la synchronisation dans le présent.
Le temps conscient ou « temps explicite » est quant à lui beaucoup plus éloigné et abstrait de la réalité physique : il n'est pas isomorphe au temps physique. Le temps conscient, c'est d'abord la subjectivité de la perception de la duré : dix minutes passées dans les embouteillages sont ressenties comme une heure alors que dix minutes passées avec une personne aimée sont ressenties comme une seconde. Le temps conscient, c'est aussi l'ordonnance des événements : on reconstruit une histoire sur la base de la causalité des événements, de leur logique, de leur continuité et d'une sémantique interne.
La métaphore du temps qui s'écoule illustre la continuité phénoménologique de l'expérience perceptuelle du temps dont les processus neuronaux intégratifs sont à l'origine. Le moteur du temps psychologique et la conscience même qu'il puisse exister un moteur du temps (physique) sont ancrés dans le fonctionnement cérébral : le temps psychologique est donc un cas de conscience.

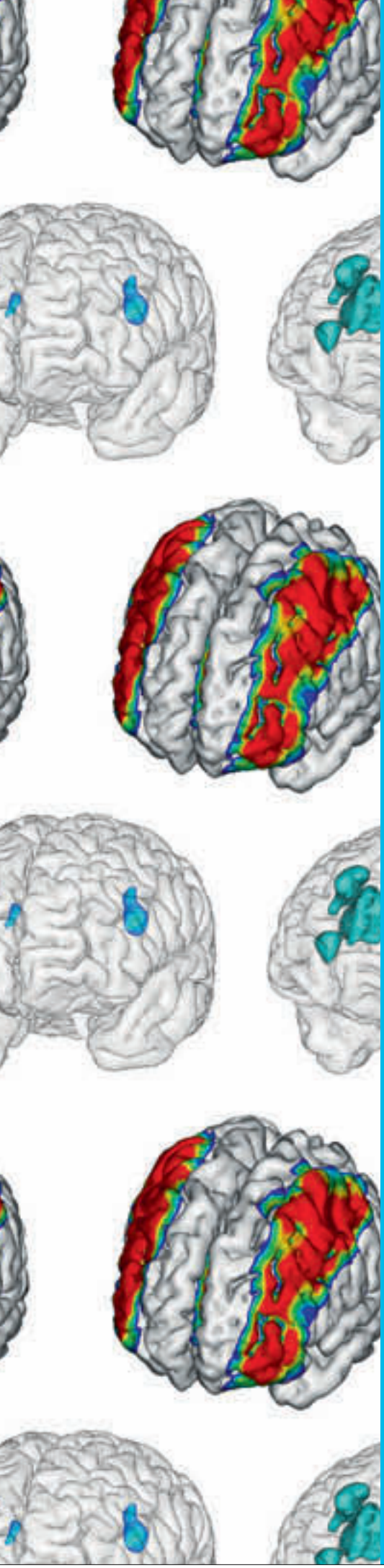
**ÉK : L'existence d'une psychologie du temps suffit-elle selon vous à prouver celle d'un temps psychologique ? Ou bien seriez-vous d'accord pour dire que ce que nous appelons le temps psychologique n'est que la manifestation de notre rapport au temps physique, rapport qui, lui, est gorgé de facteurs psychologiques ?**

**VvW :** Sur la base de la dichotomie entre temps implicite et temps explicite dans les neurosciences cognitives, je pense qu'il est légitime de considérer le temps (physique) comme une dimension intrinsèque du fonctionnement cérébral. Différents phénomènes neuronaux, perceptuels, moteurs, cognitifs et même attentionnels sont caractérisés par des échelles de temps différentes (figure). Ainsi, les techniques de neuroimagerie nous fournissent des descriptions à la milliseconde près de la dynamique cérébrale et nous permettent d'inférer l'évolution dans le temps des processus neuraux responsables des grandes fonctions cognitives. Cependant, le temps (psychologique) auquel nous avons consciemment accès est, lui, une histoire savamment reconstruite par le cerveau et dont les règles de formulation ne sont pas encore très claires. Par exemple, nous nous représentons les événements sur une ligne de temps mental avec, dans notre culture, le passé à gauche et le futur à droite (d'autres cultures se représentent le passé derrière et le futur devant eux). Les représentations mentales du temps ne correspondent donc plus au temps physique ; elles sont le produit de computations neurales et de l'architecture cognitive du système. Ce que nous appelons le temps psychologique est en fait multipartite : il recouvre la perception de la durée, du rythme, de l'ordre et de la causalité, de l'anticipation, ou même de la quantité... Ainsi, dans la définition du concept « temps », la plus grande difficulté est de s'affranchir des biais profonds de notre héritage cognitif.


**> Étienne Klein**
Institut rayonnement matière de Saclay (Iramis)
Direction des sciences de la matière
*CEA Centre de Saclay*

**> Virginie van Wassenhove**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*





**IRM anatomique chez l'adulte : diminution du signal de matière grise (jusqu'à -20 %) liée à l'âge des premières ivresses à l'adolescence.** (lignes 1, 3, 5)

S. Chanraud, J.-L. Martinot, M. Reynaud, et Inserm – CEA – AP-HP

**Tomographie par émission de positons de déprimés résistants aux traitements usuels : avant un traitement innovant par stimulation magnétique, les groupes répondeurs et non-répondeurs se distinguent par leurs différences métaboliques.** (lignes 2, 4, 6)

M.-L. Paillère Martinot, et Inserm – CEA – AP-HP ; d'après *Neuropsychopharmacology* 2011 1-10

# IV. SANTÉ MENTALE ET VULNÉRABILITÉ

Les trois articles de ce chapitre illustrent la manière dont les troubles mentaux s'incarnent dans des modifications du cerveau. Les maladies mentales ne sont généralement pas des affections expliquées par une cause unique. Elles sont plutôt conçues comme résultant de facteurs environnementaux, sociaux et psychologiques, et le cerveau est sensible à toutes ces influences. Mais nous ne sommes pas tous égaux devant un même facteur déclenchant ; certaines personnes, que l'on pourrait qualifier de résilientes, fonctionnent très bien malgré l'adversité, tandis que d'autres développent des troubles paraissant disproportionnés. L'imagerie cérébrale a ainsi souligné l'importance des déviations du développement cérébral comme voie de recherche de la vulnérabilité. Ces informations ont un intérêt potentiel pour définir une stratégie de prévention mieux ciblée en Santé Mentale.
Plutôt que des correspondances avec les diagnostics de maladies mentales, le premier article montre que l'exploration en IRM du développement physiologique du cerveau lors de la transition entre l'enfance et l'âge adulte permet de révéler des vulnérabilités cérébrales liées aux comportements à risque pour la santé mentale que sont l'instabilité affective propre à l'adolescence, mais aussi les usages précoces de produits addictifs. Les interactions entre ces comportements à risque et le développement du cerveau sont évidemment un argument majeur en faveur de la prévention.
Le second article illustre la complexité des mécanismes cérébraux associés aux comportements de dépendance aux drogues, qui induisent non seulement des modifications biochimiques, mais également des changements de la structure du cerveau dans le cas de l'alcoolisme.
Le troisième article souligne les implications des « neuroimages » pour la compréhension de la schizophrénie et du trouble bipolaire, qui doit intégrer les connaissances sur le développement du cerveau. L'article montre aussi comment ces informations sont utiles pour l'innovation thérapeutique.

**> Jean-Luc Martinot**
Inserm - CEA Unité 1000
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM)
CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot
Direction des sciences du vivant
*Orsay*

et Maison de Solenn
AP-HP – Hôpital Cochin
*Paris*

# L'**adolescence**, période de **grande vulnérabilité**

**La moitié des troubles mentaux débute à l'adolescence.** Les recherches en imagerie ont récemment mis en évidence, pendant cette période de la vie, des variations de la structure du cerveau liées à la vulnérabilité et aux premiers symptômes de troubles mentaux. Ces informations ont évidemment des implications en termes de prévention.

Pedro Monteiro/Shutterstock.com

Durant l'adolescence se produit un remodelage du cerveau et de ses connexions. Cette phase de développement cérébral intense, période de grande vulnérabilité pour l'adolescent, peut provoquer chez certains l'apparition de troubles émotionnels ou de toxicomanies débutantes. L'imagerie cérébrale permet d'établir des liens entre les modifications cérébrales observées et les comportements à risque.

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'incidence des troubles mentaux devrait doubler d'ici 2020 dans le monde, en faisant même l'une des cinq principales causes de morbidité chez les jeunes. L'OMS va jusqu'à évoquer une crise « pandémique » du XXIe siècle. Or la plupart des troubles mentaux de l'adulte trouvent leurs racines à l'adolescence, période de transformation cérébrale accélérée.

Les facteurs internes favorisant les troubles mentaux, de même que les effets de l'environnement sur le psychisme, jouent essentiellement sur le développement du cerveau. Une meilleure connaissance de ce développement, qui comporte des périodes à risque encore mal connues, est donc nécessaire pour des interventions psychologiques et thérapeutiques mieux adaptées durant l'enfance et l'adolescence. La compréhension fine des périodes à risque, en particulier, aiderait à déterminer les moments optimaux pour intervenir ou à améliorer des prises en charge précoces. Dans ce contexte, l'imagerie cérébrale peut apporter des informations sur les interactions entre le développement du cerveau et l'apparition de troubles émotionnels ou de toxicomanies débutantes.

## Une double transformation

Depuis une dizaine d'années, une série de travaux d'imagerie chez l'homme et l'animal a montré que l'adolescence s'accompagne de deux grands types de transformations cérébrales. La première grande modification correspond à un processus de maturation et de **myélinisation** tardive. Les **axones**, ces prolongements des **neurones** formant la **substance blanche**, s'entourent d'une gaine de **myéline** plus épaisse, ce qui accélère notamment la transmission de l'information électrique. De plus, la taille de ces axones augmente. *In fine*, cela devrait améliorer la fiabilité des connexions entre les différentes régions du cerveau. La substance blanche se développe donc considérablement : en ce sens, l'adolescence est un gain. Cette phase, qui ne s'achève qu'au début de l'âge adulte, concerne particulièrement les structures cérébrales frontales, impliquées dans la planification de l'action et l'anticipation des conséquences des comportements, ainsi que dans la compréhension des règles sociales. Cette maturation accroît considérablement la capacité et la vitesse de traitement de l'information dans les circuits concernés.

La seconde transformation est une phase de synaptogenèse, c'est-à-dire l'apparition de nombreuses connexions **synaptiques** entre neurones. Plus qu'il n'en faut même : chez le jeune adolescent, ces connexions s'établissent en surnombre. Cette multiplication est suivie d'un processus de mort cellulaire et de disparition des **synapses** surnuméraires (les neuroscientifiques parlent d'« élagage neuronal »). Seules celles qui sont sollicitées *via* les interactions avec l'environnement sont conservées et renforcées, les autres meurent ou se défont. Il ne reste alors que ce qui sera « utile » chez l'adulte. Ainsi, entre le début de la puberté et l'âge adulte, se produit un remodelage du cerveau et de ses connexions similaire à celui qui prend place chez le bébé et aboutit, au début de l'enfance (vers quatre ou cinq ans), à une première organisation des voies et connexions neuronales. Le mécanisme – multiplication puis « élagage » – est le même dans les deux cas. La découverte de ce remodelage cérébral durant l'adolescence constitue toutefois une nouveauté. L'adolescence est donc aussi, en quelque sorte, une perte.

Finalement, pendant l'adolescence, un gradient postéro-antérieur s'établit dans le **cortex**, correspondant à une diminution des corps cellulaires neuronaux et à une augmentation de la myélinisation. Nul ne sait actuellement à quels changements de comportement se rattachent précisément ces modifications structurales.

## Adolescence et instabilité émotionnelle

Comment les modifications cérébrales affectent-elles la vulnérabilité émotionnelle ? Cette question fait actuellement l'objet de nombreuses études dans plusieurs pays. L'**Unité 1000**[1] au **Service Hospitalier Frédéric Joliot** (CEA/**SHFJ**) est partenaire d'un consortium européen qui suit plus de 2 000 adolescents en Europe. En 2011, ce consortium a montré qu'il existe des différences fonctionnelles entre le cerveau des filles et celui des garçons pour le traitement des émotions. L'amygdale, une région temporale participant à la régulation des émotions, s'active davantage dans le cerveau des garçons regardant des expressions de colère que dans celui des filles, surtout dans l'hémisphère droit. Chez les filles, l'activation des structures émotionnelles est plus diffuse et bilatérale (elle concerne les deux hémisphères).

La structure cérébrale d'adolescents de 14 ans présentant des symptômes d'excitation, qui sont des sujets « à risque » de trouble bipolaire, a également été étudiée (voir *Schizophrénie et trouble bipolaire*, p. 53). En 2013, des chercheurs de l'Unité 1000 ont détecté une modification de régions de la **substance grise** impliquées dans la régulation émotionnelle, ainsi que de la microstructure de la substance blanche reliant ces régions (figure). Ainsi, avant même qu'un diagnostic psychiatrique ne soit posé, des variations anatomiques cérébrales correspondent à des particularités émotionnelles. Ces variations risquent de s'inscrire durablement dans le cerveau en développement, et pourraient favoriser la vulnérabilité aux troubles de l'humeur.

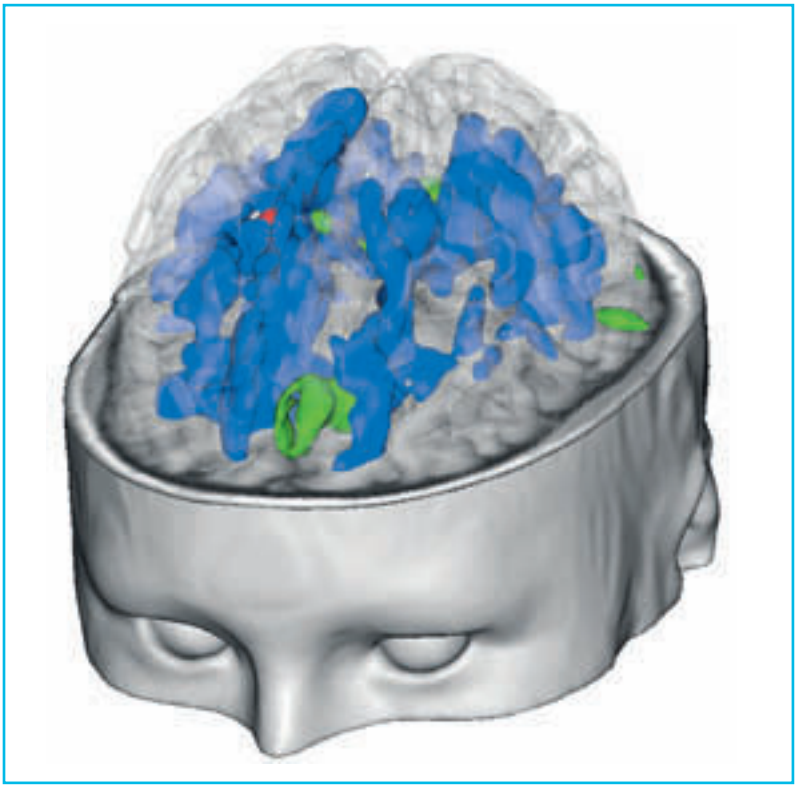


Figure.
**Des différences de microstructure de la substance blanche et de volume de la substance grise existent déjà dans le cerveau des adolescents de 14 ans présentant quelques symptômes « bipolaires ». La fraction d'anisotropie de nombreux faisceaux cérébraux (en bleu) est plus faible chez ces sujets que chez les adolescents « normaux ». En outre, le volume de substance grise est inférieur dans certaines régions frontales et temporales (en vert). Les faisceaux cérébraux où la diffusivité radiale est supérieure chez ces sujets apparaissent en rouge.**

Étude : M.-L. Paillère Martinot *et al.*, « White-matter microstructure and gray-matter volumes in adolescents with subthreshold bipolar symptoms », *Molecular Psychiatry* (2013), 1-9

## Adolescence et toxicomanies

La plupart des addictions à des substances débutent pendant l'adolescence, période de développement cérébral intense (voir *Addictions et imagerie*, p. 50). L'imagerie IRM d'adolescents a révélé des modifications du fonctionnement et de la structure du cerveau lors des phases initiales d'abus d'alcool ou d'autres substances, et même avant, soulignant la vulnérabilité de cet âge et l'existence de sujets à risque. Les analyses de la **cohorte** du **projet européen Imagen**, avec nos partenaires, ont fourni des informations sur la phase initiale de la toxicomanie. Parmi les conclusions de plus d'une vingtaine de publications collaboratives, des liens entre modification cérébrale et comportement vis-à-vis des substances addictives émergent. C'est le cas d'une association entre l'impulsivité, l'hypofonctionnement de régions engagées dans des processus d'inhibition, la variation **génétique** d'un transporteur de la **noradrénaline** et la probabilité d'initier l'usage de drogues[2]. Une corrélation entre la mesure de l'impulsivité et l'épaisseur du cortex frontal supérieur a également été relevée, ce qui aide à comprendre son rôle dans la vulnérabilité à plusieurs troubles mentaux. Il en va de même pour l'association entre la prise de risque et l'hypoactivation du striatum ventral[3], région centrale du système de plaisir, soulignant le rôle potentiel de ce dernier dans la prédisposition à la toxicomanie. L'activation du striatum ventral est ainsi réduite pendant l'anticipation de récompense chez les adolescents fumeurs, ce qui suggère un facteur de vulnérabilité pour l'usage de la nicotine. Un lien entre la sensibilité à la récompense, évaluée en IRM fonctionnelle, et l'**haplotype** RASGRF2, un facteur génétique de risque de dépendance à l'alcool et aux drogues, a également été rapporté[4].

Toutes ces informations scientifiques, communiquées aussi bien au niveau administratif qu'académique, participeront à l'émergence de stratégies préventives en matière de Santé Mentale.


> **Jean-Luc Martinot, Marie-Laure Paillère, Éric Artiges** et **Hervé Lemaitre**
Inserm – CEA – Université Paris-Sud 11, Unité 1000
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM)
CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot
Direction des sciences du vivant
*Orsay*

et Maison de Solenn
Université Paris Descartes
AP-HP – Hôpital Cochin
*Paris*


(1) www.u1000.inserm.idf.fr.

(2) R. Whelan *et al.*, « Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks », *Nature Neuroscience* **15**, 920-925 (2012).

(3) Partie du striatum qui est une structure sous-corticale paire. Chaque striatum ventral est constitué du noyau accumbens, qui semble jouer un rôle important dans le système de récompense, le plaisir, l'addiction et la peur.

(4) Le partenariat Imagen a en outre favorisé, au CEA, de nombreux développements méthodologiques en bioinformatique, concernant en particulier de grandes bases de données pour l'imagerie cérébrale et la génétique.

# Addictions et imagerie

**L'imagerie permet d'étudier *in vivo* les modifications cérébrales associées à l'usage de substances telles que la cocaïne, l'alcool, le tabac et le cannabis.** Le système dopaminergique semble particulièrement concerné, que ce soit lors d'un usage aigu, chronique ou après sevrage.

steve coleimages/Getty Images

La vulnérabilité à des substances addictives, comme la cocaïne, est beaucoup plus élevée chez les adolescents et les jeunes adultes. Leur immaturité cérébrale – la maturation ne s'achève qu'au début de l'âge adulte – explique en partie ce comportement à risque qui facilite les toxicomanies débutantes.

Les notions d'addiction, de dépendance et de toxicomanie sont parfois confuses dans l'esprit de chacun. L'addiction désigne la dépendance d'une personne à une substance ou à une activité dont elle a contracté l'habitude par un usage plus ou moins répété. La toxicomanie se rapporte, quant à elle, à l'usage habituel et excessif, préjudiciable, de substances toxiques entraînant un état de dépendance psychique et/ou physique. Les addictions les plus répandues concernent le tabac et l'alcool, mais aussi le cannabis et la cocaïne.

Les addictions peuvent survenir à tout moment de l'existence, mais la période entre 15 et 25 ans est la plus propice à l'émergence des dépendances. Le comportement à risque des adolescents et des jeunes adultes facilite les premières expériences.

## La dépendance à la cocaïne

L'action de la cocaïne sur le transporteur de la **dopamine** ou DAT (*Dopamine Active Transporter*) – dont le rôle est de « recapturer » la dopamine extracellulaire en excès pour qu'elle soit stockée ou dégradée dans le **neurone** dopaminergique pré**synaptique** qui l'a produite, une partie de ce **neurotransmetteur** s'étant fixée sur des récepteurs dopaminergiques placés à la surface du neurone postsynaptique (voir l'encadré *La dopamine*, p. 52) – a été étudiée *in vivo* en tomographie par émission de positons (TEP) et en **tomoscintigraphie**. Il s'agissait de comprendre comment cette action intervient dans les phénomènes de renforcement et d'addiction à la cocaïne. Des modifications de la transmission dopaminergique, directement liées aux conséquences comportementales de la consommation de cocaïne, ont ainsi été observées. Ces effets varient avec les niveaux d'intoxication et d'addiction des sujets.

### Consommation aiguë : effet euphorisant et renforcement

Lors d'un usage aigu (par opposition à un usage chronique), l'effet euphorisant de la cocaïne diffère selon les voies d'administration – et leurs propriétés pharmacocinétiques – mais n'apparaîtrait que lorsque le taux « d'occupation » du DAT par la cocaïne atteint 60 %.

Le **$^{11}$C-raclopride** – un composé se fixant sur les récepteurs dopaminergiques $D_2$ mais sans effet neurotransmetteur – permet de mesurer en TEP le taux d'occupation des récepteurs $D_2$ par la dopamine. Cette méthode révèle une relation quantitative entre l'intensité de l'euphorie et la libération de dopamine. L'augmentation de la dopamine extracellulaire, responsable des phénomènes de renforcement, va entraîner une adaptation du système dopaminergique au fur et à mesure de la répétition des prises de cocaïne. Après injection intraveineuse d'un psychostimulant, l'élévation de la dopamine extracellulaire et l'intensité de l'effet subjectif sont d'ailleurs moindres chez les personnes dépendantes que chez des sujets non consommateurs. Une telle injection induit cependant une libération supérieure de dopamine dans le thalamus des sujets abuseurs de cocaïne. L'activation dopaminergique de cette région cérébrale, qui projette des informations sensorielles au **cortex**, n'existe pas chez les sujets sains et est corrélée au *craving*(1) cocaïnique.

### Une adaptation à long terme du système dopaminergique

D'après les données d'examens *post mortem*, l'usage chronique de cocaïne entraîne un accroissement rapide de la densité du DAT, allant de + 50 à + 500 % selon les études et les régions cérébrales. Les plus fortes augmentations s'observent au niveau du noyau accumbens et semblent dépendre à la fois des doses et de la durée de la consommation. Les données de neuroimagerie *in vivo*, peu nombreuses, restent contradictoires. Un taux de DAT plus élevé de 20 % a été signalé chez des abuseurs de cocaïne moins de 4 jours après consommation, ainsi que de 2 à 4 semaines après sevrage. D'autres études en TEP avec de la $^{11}$C-cocaïne ne montrent cependant aucune différence de densité du DAT entre sujets dépendants à la cocaïne et sujets sains.

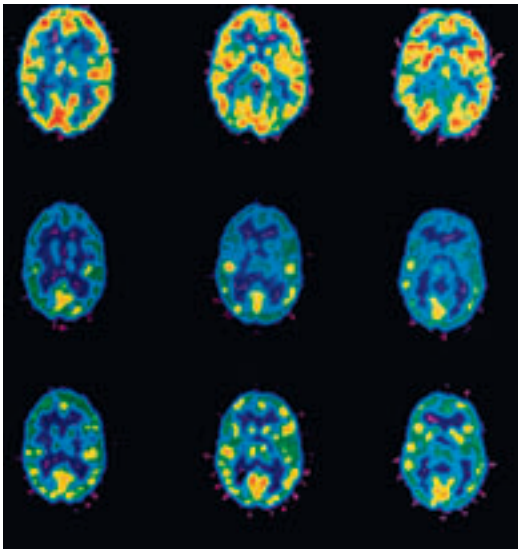
En parallèle, des diminutions faibles mais persistantes des récepteurs dopaminergiques $D_2$ ont été observées au niveau du striatum. Des études réalisées chez le primate, après auto-administration de cocaïne, suggèrent que le déficit de disponibilité

(1) *Craving*: de l'anglais signifiant « désir ardent, appétit insatiable », ce terme désigne le désir compulsif de consommer de nouveau la substance après une période d'abstinence.

des récepteurs $D_2$ résulterait directement de l'usage de cocaïne. L'exposition chronique des neurones dopaminergiques à la cocaïne entraîne donc des adaptations neurophysiologiques à long terme. Cette perte de récepteurs $D_2$ pourrait représenter une adaptation du système dopaminergique à la sur-stimulation due à la consommation chronique de cocaïne. Chez les sujets dépendants, un arrêt de la consommation provoque une baisse de la fonction dopaminergique cérébrale. Déterminante dans les phénomènes de dépendance, cette modification se traduit cliniquement par un comportement de recherche et de consommation de produit. De plus, la moindre disponibilité des récepteurs $D_2$ est associée à une diminution du **métabolisme** du cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur. Ces régions cérébrales interviennent dans les aspects motivationnels et de contrôle du comportement compulsif de la prise de drogues.

### Les effets de l'abstinence

Après un temps d'abstinence, la disponibilité des récepteurs $D_2$ reste inférieure chez les usagers chroniques de cocaïne en comparaison avec les sujets sains. Cette diminution des récepteurs $D_2$ s'accompagne d'une moindre libération de dopamine mesurable après 3 à 6 semaines d'abstinence. La fonction dopaminergique présynaptique a également été étudiée après abstinence à la cocaïne, grâce à la [$^{18}$F]-6-Fluorodopa (la L-DOPA est un précurseur de la dopamine). Ce travail a révélé une corrélation négative entre la durée d'abstinence, allant de 1 à 30 jours, et la capture de la [$^{18}$F]-6-Fluorodopa. En période d'abstinence, l'activité des terminaisons dopaminergiques du striatum semble donc réduite, et la synthèse de la dopamine ralentie. Ce ralentissement présynaptique, significativement différent des sujets sains après 10 jours d'abstinence, pourrait refléter l'arrêt de la stimulation des neurones dopaminergiques par la cocaïne. Ces résultats sont cohérents avec la moindre libération de dopamine observée après 3 à 6 semaines d'abstinence.



Brookhaven National Laboratory/Getty Images

Images TEP montrant les effets de la consommation de cocaïne sur le métabolisme cérébral (dont la valeur diminue du rouge vers le bleu marine). En haut, sujets sains ; au milieu, sujets consommateurs de cocaïne, 10 jours après leur dernière prise ; en bas, sujets consommateurs de cocaïne, 100 jours après leur dernière prise. Après un temps d'abstinence de 100 jours, une récupération partielle du métabolisme cérébral est observée.

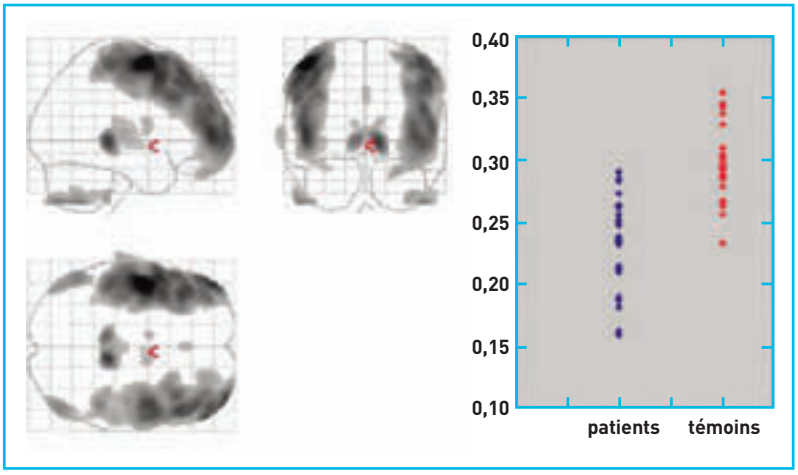



**Figure.**
**Diminutions régionales de matière grise chez des sujets alcooliques sevrés. Les points bleus et rouges sur le graphe représentent les valeurs respectives des patients et des témoins.**

S. Chanraud *et al.*, « Brain Morphometry and Cognitive Performance in Detoxified Alcohol-Dependents with Preserved Psychosocial Functioning », *Neuropsychopharmacology* (2007) **32**, 429-438

## La dépendance à l'alcool

Les déficits du fonctionnement et de la structure du cerveau sont patents chez l'adulte au cours ou au décours immédiat de l'intoxication alcoolique. Ceci est constaté non seulement après des intoxications sévères, mais aussi chez les alcoolo-dépendants au décours d'une intoxication modérée. Les études en imagerie réalisées au cours de la dernière décennie étayent l'hypothèse d'une certaine « récupération **cognitivo**-cérébrale » liée à la durée du sevrage, ou de l'existence de « mécanismes de compensation » associés à des changements de fonctionnement du cerveau. Ce dernier point semble confirmé lorsque la tâche à effectuer met en jeu des processus cognitifs relativement automatiques, ne nécessitant pas un cadrage ou une concentration intense ; cela ne l'est probablement plus pour des fonctions cognitives exigeant une dépense énergétique élevée et prolongée. De plus, il faut malheureusement souligner que les études plus récentes, utilisant des méthodes d'imagerie plus performantes, ou bien les modèles animaux, ou encore les études prenant en compte l'âge de début des intoxications chez les jeunes (figure) suggèrent que certaines régions cérébrales ne récupèrent pas intégralement, malgré un sevrage prolongé.

## Tabac et cannabis

Chez des sujets dépendants au tabac, ou au tabac et au cannabis, des études en TEP ont mesuré une baisse d'au moins 20 % des transporteurs régulant la quantité de dopamine présente dans les régions du système de récompense. Cette diminution est donc un mécanisme de la dépendance, commun à plusieurs substances. Cette perte de l'ordre de 20 %, relevée dans une partie du système dopaminergique, correspond à une situation fortement anormale : dans certaines maladies neurologiques, on détecte des baisses de 25 à 30 %. Ceci explique la grande difficulté à se libérer de l'addiction : les substances altèrent la régulation biochimique du cerveau comme le font les maladies.

ABP World Group Ltd.

La plupart des addictions débutent à l'adolescence. Leur incidence sur la physiologie du développement cérébral est encore largement inconnue.

## L'imagerie pour mieux comprendre les dysfonctions cérébrales

Lors de la consommation et de l'abus de ces substances puis au cours de l'état de dépendance, l'imagerie montre donc que la biologie du cerveau est modifiée bien au-delà des variations normales, parfois presque autant que par des maladies neurologiques. L'addiction, pathologie complexe, résulte de cascades d'adaptations anatomo-fonctionnelles des circuits cérébraux responsables des phénomènes hédoniques, de récompense, de motivation, mnésiques, émotionnels et du contrôle inhibiteur. Aussi, des recherches en imagerie sont-elles nécessaires pour mieux cerner l'interaction de ces substances avec la plasticité cérébrale. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant les dysfonctions cérébrales des sujets dépendants aiderait à rationaliser les interventions proposées à certains patients.

> **Laurent Karila**[1] et **Jean-Luc Martinot**[2]
[1]Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions (CERTA)
AP-HP – Hôpital Paul Brousse, *Villejuif*
Université Paris-Sud 11, Inserm – CEA Unité 1000

[2]Unité 1000 « Imagerie et Psychiatrie »
Inserm – CEA – Université Paris-Saclay – Université Paris Descartes
Service Hospitalier Frédéric Joliot, *Orsay*

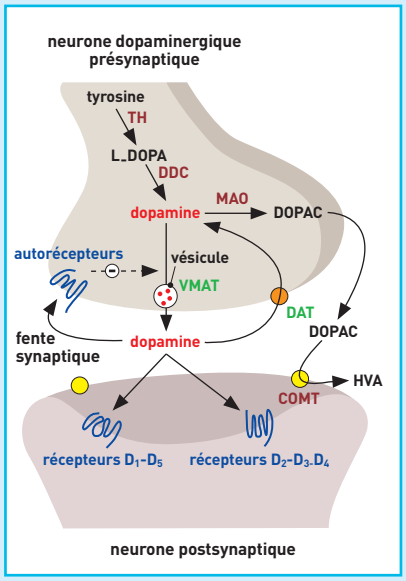
# La dopamine

Appartenant aux **catécholamines**, la dopamine est un **neurotransmetteur**, molécule chargée de transmettre l'information d'un **neurone** à l'autre. Les neurones dopaminergiques qui la fabriquent sont localisés dans la substance noire et dans l'aire tégmentale ventrale, situées dans le mésencéphale (partie supérieure du tronc cérébral), et se projettent vers de nombreuses zones du cerveau en empruntant de multiples voies, dont la mésocorticale(1), la mésolimbique(2) et la nigrostriée(3).

La dopamine est synthétisée à partir de l'**acide aminé** tyrosine grâce à l'action de deux **enzymes** : la tyrosine hydroxylase (TH), qui contrôle la production de L-DOPA, puis la DOPA-décarboxylase (DDC), qui transforme cette dernière en dopamine. Après sa synthèse dans les terminaisons **présynaptiques** des neurones, la dopamine est chargée dans des vésicules par un transporteur VMAT (*Vesicular MonoAmine Transporter*). À l'arrivée d'un potentiel d'action (signal neuronal), celles-ci libèrent leur contenu dans la fente synaptique (entre le neurone qui relâche la dopamine et celui qui va la capturer) par exocytose(4). Seule une partie de la dopamine extracellulaire se lie à des récepteurs à la surface du neurone postsynaptique : le signal est ainsi transmis. Environ 80 % de la dopamine extracellulaire est recapturée par les neurones dopaminergiques, grâce à des transporteurs sélectifs DAT (*Dopamine Active Transporter*) situés dans la membrane présynaptique. Ces transporteurs contrôlent donc de façon précise la concentration dopaminergique, à la fois dans le temps et dans l'espace. La dopamine peut aussi se fixer à des récepteurs, appelés autorécepteurs, positionnés dans la membrane du neurone dopaminergique.

La dégradation de la dopamine s'opère soit dans la fente synaptique par une ectoenzyme (COMT), soit à l'intérieur des neurones présynaptiques par des enzymes **mitochondriales** (MAO). La première voie produit de l'acide homovanillique (HVA) et la seconde, de l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC). Les dosages de ces deux **métabolites** dans le liquide céphalo-rachidien renseignent respectivement sur le taux de dopamine extracellulaire et sur la synthèse de la dopamine. Cinq catégories de récepteurs dopaminergiques ont été identifiées : la famille de type $D_1$, comprenant les sous-types $D_1$ et $D_5$, et la famille de type $D_2$, comportant les sous-types $D_2$, $D_3$ et $D_4$. Dans le cerveau, la dopamine est également le précurseur de l'**adrénaline** et de la **noradrénaline**. Elle peut aussi être fabriquée par l'hypothalamus, jouant alors le rôle d'**hormone**.

Lorsque la production ou la circulation de la dopamine est altérée, les cellules nerveuses communiquent mal, ce qui entraîne de nombreux troubles, dont ceux de la maladie de Parkinson. La dopamine est également impliquée dans les phénomènes d'addiction : le cerveau en libère lors d'une expérience qu'il juge « bénéfique » (plaisir, récompense...).




Les principales étapes de la transmission synaptique de la dopamine.

(1) Voie mésocorticale : les neurones dopaminergiques de l'aire tégmentale ventrale ont pour cible le cortex frontal et ventral (gyrus cingulaire antérieur), le cortex entorhinal et le cortex préfrontal. Ce réseau neuronal joue un rôle dans la concentration et les fonctions exécutives.

(2) Voie mésolimbique : les neurones dopaminergiques de l'aire tégmentale ventrale ont pour cible le striatum ventral (noyau accumbens), le septum, l'amygdale et l'hippocampe. Ce réseau neuronal participe au contrôle des processus motivationnels et de récompense.

(3) Voie nigrostriée : les neurones dopaminergiques de la substance noire ont pour cible la partie supérieure du striatum (noyau caudé et putamen). Ce réseau neuronal intervient dans le contrôle des fonctions motrices.

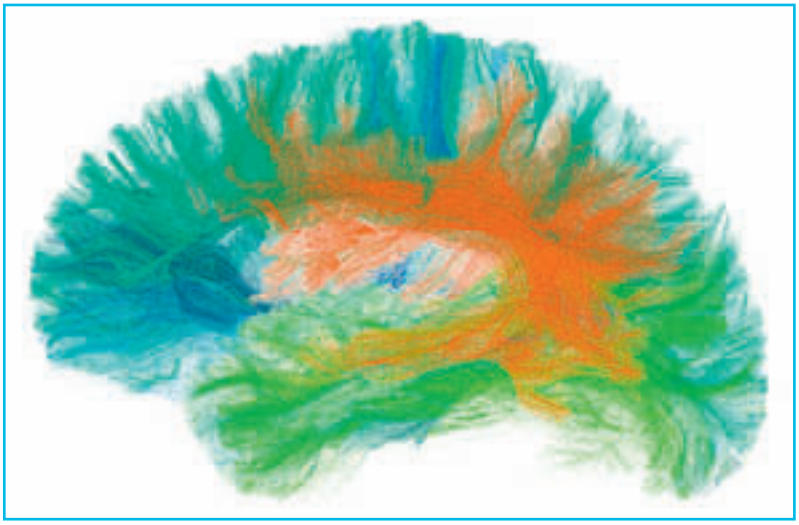
(4) Exocytose : les vésicules contenant la dopamine fusionnent avec la membrane présynaptique et la dopamine est libérée dans le milieu extracellulaire.

# Schizophrénie et trouble bipolaire

**La neuroimagerie a montré que la schizophrénie et le trouble bipolaire, deux maladies psychiatriques très fréquentes, ont des liens avec le développement du cerveau.** Elle a précisé leurs corrélats cérébraux, notamment la substance blanche ou le système de neurotransmission catécholaminergique. Ces informations sont d'ores et déjà utilisées pour la recherche ou l'optimisation de traitements nouveaux.

La schizophrénie et le trouble bipolaire sont deux maladies psychiatriques chroniques de l'adulte. Elles touchent chacune 1 % de la population de plus de 18 ans. La schizophrénie se caractérise par l'association de symptômes « positifs » (hallucinations, délires), « négatifs » (déficits **cognitifs**, défaut de motivation, etc.) et « dissociatifs » (désorganisation de la pensée et du discours). Elle constitue un handicap majeur. Les patients atteints de trouble bipolaire souffrent quant à eux d'alternances d'épisodes dépressifs graves et d'épisodes maniaques (périodes de très grande excitation et d'euphorie, pouvant durer plusieurs mois). Environ 15 % des patients bipolaires décèdent par suicide.

Le mécanisme de ces troubles reste mal connu. La neuroimagerie, et en particulier l'IRM, a cependant quelque peu levé le voile. Tout d'abord, la **substance blanche** a été scrutée avec finesse et précision grâce à l'IRM de diffusion. Cela a révélé des anomalies de connectivité anatomique, tant dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire. La substance blanche cérébrale est en effet essentiellement composée d'**axones**, prolongements des **neurones** conduisant les signaux électriques vers les **synapses** – et donc vers d'autres neurones. Ces axones, véritables « autoroutes » de la communication, assurent la connectivité entre aires cérébrales. Les algorithmes de **tractographie** développés à **NeuroSpin** nous ont permis d'utiliser l'information apportée par l'IRM de diffusion pour reconstruire et étudier les principaux faisceaux de substance blanche cérébrale (voir l'illustration ci-dessus).



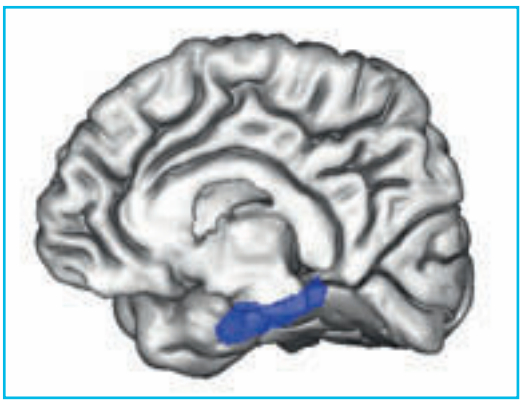
CEA

Reconstruction tridimensionnelle du trajet des fibres de substance blanche cérébrale à l'aide d'un algorithme de tractographie chez un patient bipolaire (vue sagittale médiane obtenue avec le logiciel BrainVISA/Connectomist-2.0 développé à NeuroSpin).

## L'implication de la substance blanche

L'IRM de diffusion a révélé des modifications de la microstructure de la substance blanche chez des patients schizophrènes, avec en particulier des diminutions diffuses d'**anisotropie** (marqueur de l'intégrité des faisceaux de substance blanche) par rapport aux sujets non malades. En outre, plus ces altérations sont sévères, plus les symptômes hallucinatoires ou cognitifs des patients sont importants. Ces modifications de la substance blanche sont présentes dès le début de la maladie, et même chez des sujets à risque de schizophrénie. Ces différents éléments suggèrent fortement un lien physiopathologique entre particularités de la substance blanche et schizophrénie, à un point tel que certains considèrent actuellement celle-ci comme une maladie de la connectivité cérébrale.

Dans le trouble bipolaire, les changements de la substance blanche sont plus spécifiques et localisés. Nous avons pu montrer qu'ils étaient probablement reliés aux symptômes de la maladie. En effet, chez le sujet sain, les stimulations émotionnelles activent fortement l'amygdale et l'hippocampe



Inserm – CEA/Josselin Houenou

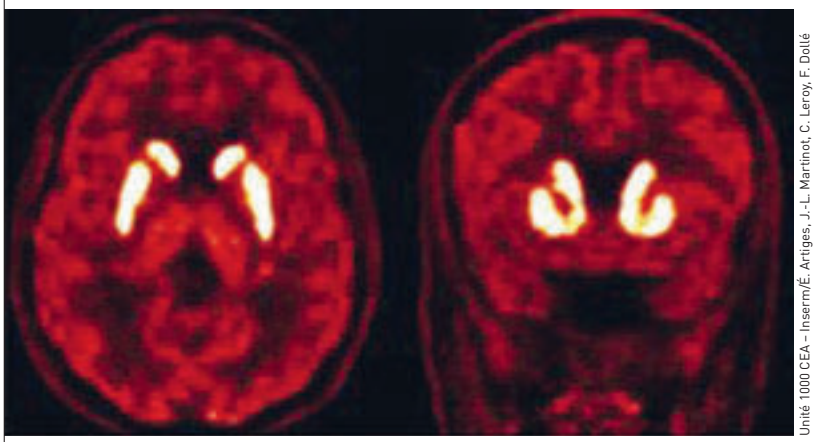
Cerveau d'un sujet schizophrène, dont l'hippocampe gauche apparaît en bleu. Une étude, menée par l'Institut Mondor de recherche biomédicale et NeuroSpin sur 118 patients atteints de troubles bipolaires et 69 de schizophrénie, a apporté la preuve qu'une forte concentration sanguine d'anticorps anti-cytomégalovirus (CMV) – virus qui infecte de manière préférentielle les cellules du système nerveux – était liée à une diminution du volume de l'hippocampe et à un dysfonctionnement de la mémoire verbale – mémoire qui retient une information pendant environ 30 secondes – chez ces patients.

(régions situées dans le lobe temporal), activation qui est ensuite modulée par le cortex préfrontal. Ce dernier intervient ainsi dans la régulation volontaire des émotions, évitant une trop grande réactivité émotionnelle. Or, nos travaux en IRM de diffusion, de même que ceux d'autres équipes, révèlent une altération de la connectivité entre le cortex préfrontal et les régions de traitement des émotions (comme l'amygdale ou l'hippocampe) chez les patients atteints de trouble bipolaire (voir l'illustration p. 53). Ceci pourrait contribuer à la difficulté qu'ont ces personnes à réguler leurs émotions.

## Le rôle du développement cérébral

La neuroimagerie a également apporté des éléments quant à la chronologie du développement de ces troubles, par une voie indirecte : l'étude des sillons du cortex cérébral. En effet, en raison de sa grande surface chez l'homme (surface dépliée de l'ordre de 2 $m^2$), ce cortex est plissé. Il comporte des sillons qui se creusent essentiellement durant la gestation et la petite enfance. Grâce à de nouveaux algorithmes, tels ceux mis au point à NeuroSpin (logiciel BrainVISA), il devient possible d'étudier la gyrification (degré de plissement du cerveau), la position et la taille des sillons. Cela donne indirectement des indices sur le neurodéveloppement.

Dans la schizophrénie, plusieurs équipes ont rapporté des modifications de gyrification, notamment dans les régions frontales et les régions dédiées au langage ou au traitement auditif des voix, comme le sillon temporal supérieur et le gyrus frontal inférieur (aire de Broca). Ces particularités, associées aux troubles cognitifs, pourraient être liées aux hallucinations de ces patients. Mais surtout, la présence de modifications de gyrification indique que le développement de leur cerveau a été perturbé très tôt dans l'enfance, voire dans la période prénatale. Des études épidémiologiques, relevant une fréquence plus importante de stress obstétricaux et périnataux chez les patients schizophrènes, corroborent ces indications. Tout cela suggère fortement que le début du processus pathologique de la schizophrénie se situe dans la petite enfance et/ou la période prénatale.



Unité 1000 CEA – Inserm/É. Artiges, J.-L. Martinot, C. Leroy, F. Dollé

Figure 1.
Distribution cérébrale du transporteur de la dopamine mesurée en tomographie par émission de positons avec le radio-ligand [$^{11}$C]-PE2I. La caméra à positons de haute résolution du Service Hospitalier Frédéric Joliot est utilisée par les collaborateurs de l'Unité 1000 pour explorer la régulation de ce système de neurotransmission dans les noyaux gris centraux et le cortex temporal, afin de mieux comprendre les symptômes psychotiques.

Les études de la gyrification sont beaucoup plus rares dans le trouble bipolaire, mais certaines révèlent également des modifications qui restent à explorer.

## Vers une compréhension plus fine par l'imagerie

Ainsi, les techniques récentes de neuroimagerie et de traitement des images ont souligné l'implication cruciale de la substance blanche dans la schizophrénie et le trouble bipolaire. Elles montrent également que ces troubles peuvent être appréhendés comme des maladies neurodéveloppementales, ce qui a bien sûr un impact sur les recherches thérapeutiques. Il reste néanmoins à mieux comprendre à quoi correspondent, sur un plan microscopique, les modifications observées en IRM de diffusion : anomalies de la myéline des axones, diminution du nombre d'axones, de leur diamètre, désorganisation... et leurs conséquences fonctionnelles. Aussi, les équipes de NeuroSpin mettent au point deux méthodes innovantes : l'*IRM multimodale* (utilisant plusieurs modalités d'IRM) et l'*IRM à haut champ*, qui grâce à sa meilleure résolution permettra d'évaluer le diamètre des axones. Enfin, forts de ces résultats, nous cherchons également à développer des biomarqueurs de ces maladies, avec pour objectif d'aider à un diagnostic plus précoce et à une évaluation pronostique.

## Schizophrénie et dopamine

Les patients schizophrènes sont sensibles à l'effet thérapeutique des médicaments inhibant la transmission d'une catécholamine, la dopamine (voir l'encadré *La dopamine*, p. 52). C'est pourquoi l'hypothèse de dysfonctionnements de ce neurotransmetteur a été proposée. La mise en évidence d'anomalies de la disponibilité du transporteur de la dopamine (DAT pour *Dopamine Active Transporter*) au niveau du striatum et des régions fronto-limbiques serait un argument important en faveur de cette hypothèse. Or cette disponibilité peut être évaluée en tomographie par émission de positons (TEP) ; (figure 1). Nous avons donc recherché de telles anomalies chez les patients schizophrènes, ainsi que des corrélations entre la disponibilité du DAT et des variables cliniques et thérapeutiques (traitements antipsychotiques). Chacun de ces sujets a eu, au Service Hospitalier Frédéric Joliot (CEA/SHFJ), une IRM et un examen TEP à haute résolution spatiale (Siemens HRRT) avec un radio-ligand spécifique du DAT, le [$^{11}$C]-PE2I.

Un déficit de disponibilité du transporteur de la dopamine au niveau du cortex cingulaire et du thalamus, ainsi qu'une augmentation de la disponibilité au niveau du putamen et de l'amygdale, ont bien été détectés chez les patients schizophrènes par rapport à des sujets sains. La disponibilité du DAT était corrélée avec des symptômes « positifs » comme le délire, la persécution ou l'hostilité, évalués chez ces patients. Ces résultats soutiennent l'existence d'une dysrégulation dopaminergique cortico-sous-corticale dans le cerveau des schizophrènes. Ils sont en particulier les premiers à montrer un lien entre la disponibilité du transporteur de la dopamine et ce type de symptômes. Ce lien pourrait expliquer la meilleure efficacité des traitements antipsychotiques sur les symptômes « positifs » que sur les symptômes déficitaires de la maladie.

CNRS Photothèque/Cyril Fresillon

Prototype de robot d'assistance à la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) utilisée dans le traitement expérimental de la dépression ou de la schizophrénie. Cette technique consiste à stimuler des zones du cerveau par des impulsions magnétiques indolores, avec une sonde appliquée sur le cuir chevelu. Piloté par un ordinateur de supervision, le robot met en œuvre une caméra pour la mesure en temps réel de la position de la tête du patient. Ce dernier porte des lunettes munies de capteurs visibles par la caméra.

## Les apports en thérapeutique

L'imagerie multimodale peut également donner des indices cérébraux de réponse ou de résistance à des traitements innovants. Par exemple, il arrive que les états dépressifs survenant chez les patients résistent aux traitements usuels. Depuis quelques années, la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) constitue une nouvelle approche thérapeutique des dépressions résistantes. Les résultats restent cependant inconstants, aussi est-il nécessaire d'identifier des facteurs prédisant la sensibilité de chaque patient. À cette fin, nous avons voulu déterminer si les effets de la SMT sur la dépression résistante dépendent de particularités anatomiques et/ou fonctionnelles. Les patients ont été examinés en TEP et IRM cérébrale anatomique avant le début d'un traitement de 10 jours par stimulation magnétique transcrânienne. Le métabolisme cérébral au repos et l'anatomie ont ensuite été analysés en fonction de la réponse à ce traitement. Résultat : les patients résistants à la SMT montraient un hyperfonctionnement de l'amygdale limbique, une région impliquée dans le traitement des émotions, et un moindre volume de **substance grise** dans une région frontale impliquée dans le contrôle des émotions (figure 2). Ceci ouvre la voie à la recherche d'indications personnalisées de la stimulation magnétique transcrânienne, évitant de proposer ce traitement à des patients probablement insensibles.

Figure 2.
Les développements en ingénierie complémentent les recherches montrant que la réponse thérapeutique de patients est modulée par les particularités anatomo-fonctionnelles de régions cérébrales. (a) En tomographie par émission de positons, chez des patients déprimés résistants aux antidépresseurs usuels, les régions frontales (en bleu) et l'amygdale limbique (en rouge) étaient respectivement hypo- et hyperactives par rapport aux témoins. Ces différences étaient moins marquées chez les patients répondeurs à la SMT (b), que chez les non-répondeurs (c).

M.-L. Paillère Martinot *et al.*, « Baseline brain metabolism in resistant depression and response to transcranial magnetic stimulation », *Neuropsychopharmacology*, 2011 **36**:2710-9

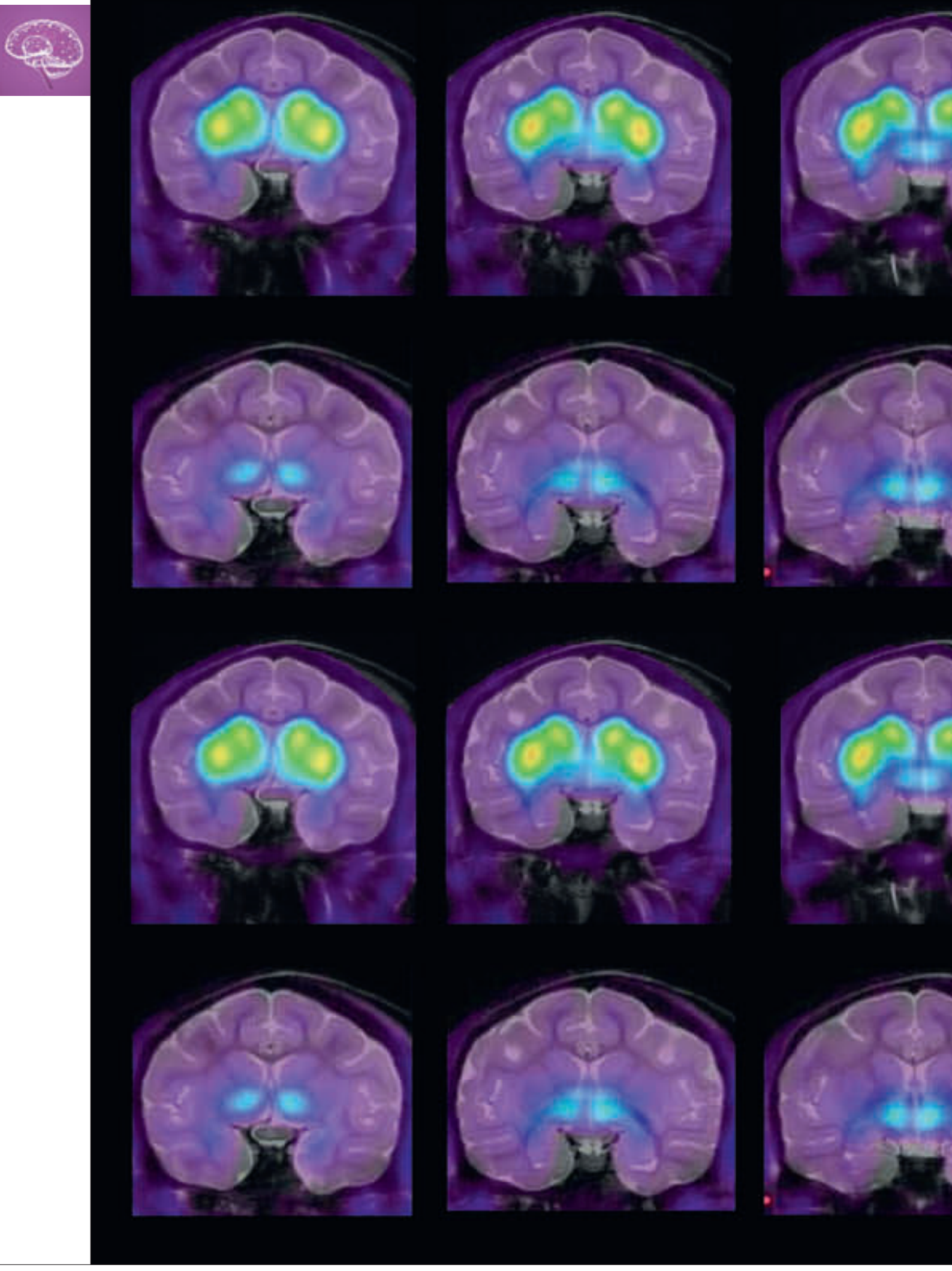
Il apparaît ainsi que des équipes à l'interface entre plusieurs disciplines sont mieux à même de mener des recherches sur les mécanismes cérébraux de ces affections psychiatriques ou leurs traitements. Par exemple, l'étude du traitement innovant qu'est la stimulation magnétique transcrânienne a été réalisée en partie au SHFJ grâce à un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et à la collaboration de plusieurs services universitaires de psychiatrie(1) et d'exploration fonctionnelle neurologique(2), associés à l'Unité mixte de recherche **Inserm** – CEA **Unité 1000** « Imagerie et Psychiatrie ».

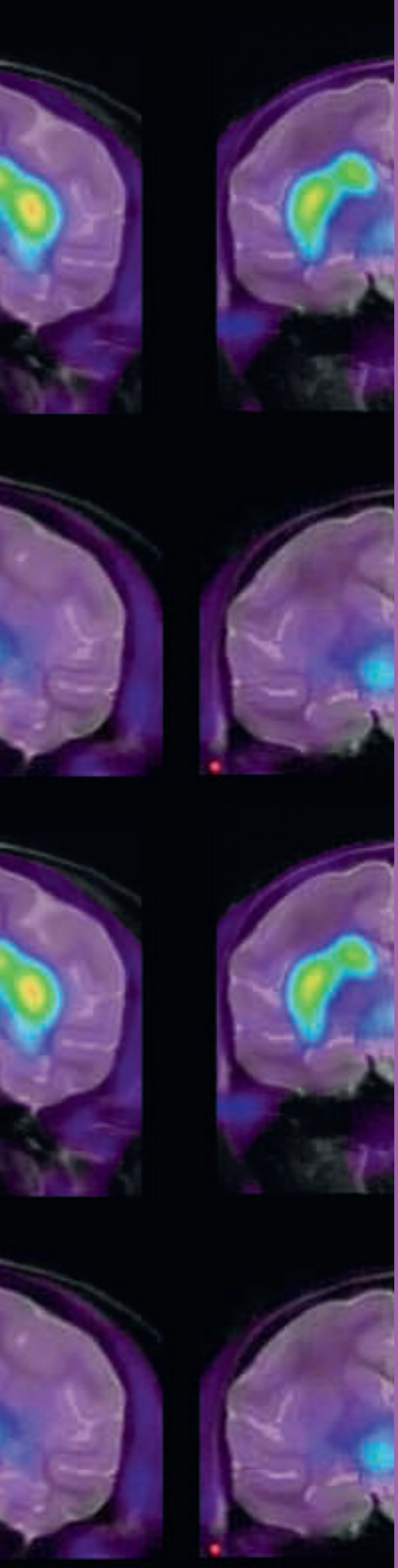

> **Josselin Houenou**[1], **Éric Artiges**[2], **Samuel Sarrazin**[1] et **Marie-Laure Paillère**[2]
[1]CHU Henri Mondor
*Créteil*
et Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

[2]Inserm – CEA Unité 1000
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM)
CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot
Direction des sciences du vivant
*Orsay*


(1) Service hospitalo-universitaire du Centre hospitalier Sainte-Anne (Paris), Hôpital Pitié Salpêtrière (Paris), Hôpital Albert Chenevier-Henri Mondor (Créteil), Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre) et Hôpital Paul Brousse (Villejuif).

(2) Hôpitaux Pitié Salpêtrière, Henri Mondor et Sainte-Anne.





Mesure de l'intégrité de la fonction des neurones dopaminergiques présynaptiques en TEP chez un modèle MPTP primate de la maladie de Parkinson (rangées 1 et 3, avant lésion, rangées 2 et 4, après lésion).

CEA/MIRCen

# V. LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Les maladies neurodégénératives constituent un groupe hétérogène de pathologies responsables de désordres cognitifs et/ou moteurs. Pour la plupart d'entre elles, le diagnostic reste incertain et il n'existe encore pas de traitement curatif. Bien que certaines se manifestent chez l'enfant ou l'adulte jeune, la majorité se révèle à l'âge mûr. L'accroissement de l'espérance de vie conduit donc à une augmentation prévisible du nombre de patients. Devant ce constat préoccupant, la validation de nouvelles voies thérapeutiques est devenue une priorité de santé publique.

Ces maladies se caractérisent par des lésions apparaissant dans différentes régions du système nerveux, *via* des mécanismes de dégénérescence cellulaire encore largement inconnus. Selon les cas, elles affectent exclusivement le système nerveux central ou la moelle épinière, provoquent des lésions diffuses ou circonscrites, et se traduisent par des tableaux cliniques et des syndromes très divers. Certaines se manifestent ainsi par des déficits cognitifs et aboutissent à la démence (maladie d'Alzheimer), d'autres conduisent à des problèmes moteurs (sclérose latérale amyotrophique, maladie de Parkinson) et d'autres associent les deux types de troubles (maladie de Huntington, maladie de Creutzfeldt-Jakob).

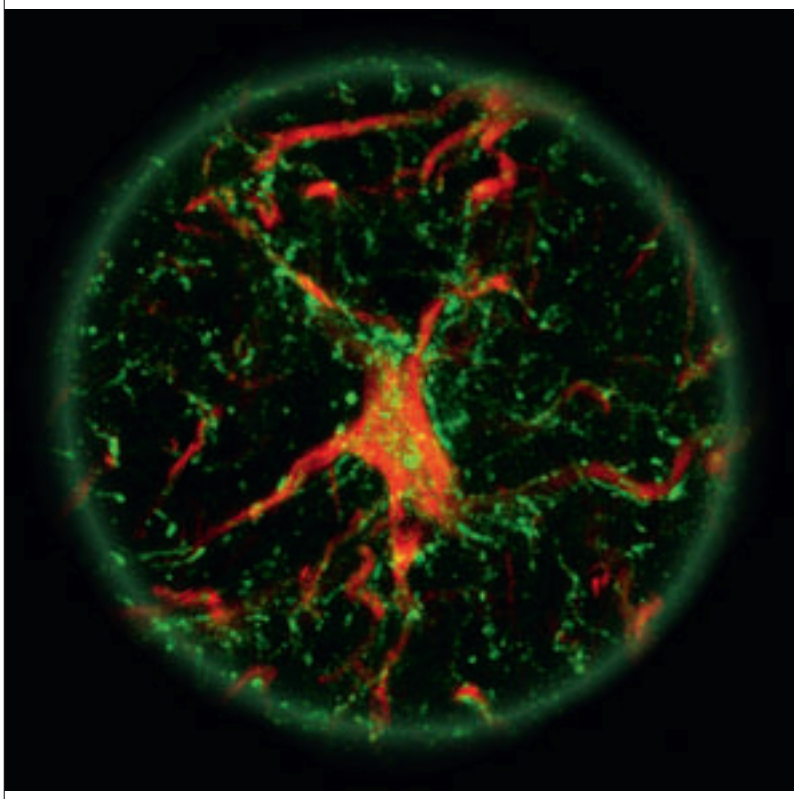
Les maladies neurodégénératives présentent cependant des similitudes. C'est le cas, en particulier, de l'accumulation de protéines mal conformées dans le tissu nerveux, fréquemment rencontrée dans certaines pathologies maintenant dénommées protéinopathies. Si le processus est commun, le type des agrégats est spécifique de chaque maladie. Un postulat actuel soutient que ces accumulations entraînent la mort progressive des neurones. Les protéinopathies résulteraient alors d'un processus lésionnel commun. Si tel était le cas, un espoir existerait de développer un traitement « universel » pour l'ensemble de ces maladies.

Outre leur diversité clinique et anatomo-pathologique, les modalités de transmission varient fortement selon ces pathologies. Une minorité d'entre elles a une composante génétique – et donc héréditaire – reconnue, mais la plupart surviennent de manière spontanée. Aussi la recherche d'un marqueur diagnostique et celle d'une approche thérapeutique demeurent-elles non seulement un défi important mais également une nécessité socio-économique.

**> Philippe Hantraye**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – MIRCen
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Fontenay-aux-Roses*

# Comprendre les mécanismes de **neurodégénérescence** : l'apport de la **modélisation**

Des modèles animaux de maladies neurodégénératives sont développés chez les primates non humains. **Plus pertinents que leurs homologues rongeurs, ils s'inscrivent dans une démarche translationnelle qui vise à transférer efficacement les découvertes du laboratoire vers l'application clinique.** Des marqueurs précoces de maladie sont ainsi testés aujourd'hui, avant l'essai de stratégies thérapeutiques.



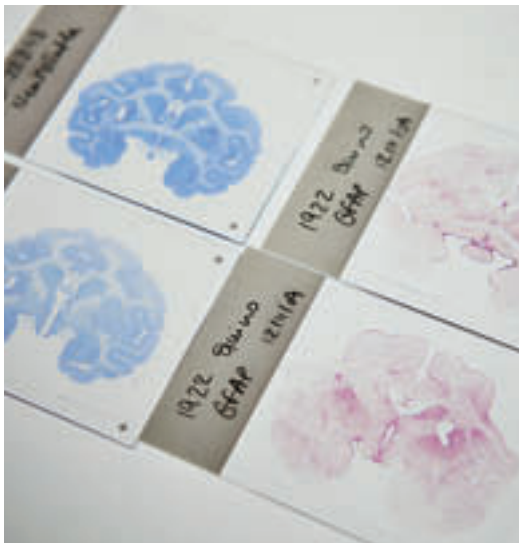
CEA/S. Lavisse et al.

Les astrocytes fournissent aux neurones et aux synapses les substances nécessaires à leur fonctionnement. Ils sont intimement imbriqués dans le tissu cérébral. Sur cette image TEP, les astrocytes apparaissent en rouge et les corps cellulaires des neurones sont repérés grâce à leur noyau en vert. Dans la plupart des maladies neurodégénératives, l'activation des astrocytes accompagne la disparition des neurones. C'est pourquoi ils constituent des biomarqueurs d'intérêt pour suivre l'évolution de ces pathologies.

Aujourd'hui encore, malgré d'intenses recherches, les causes des maladies neurodégénératives demeurent en grande partie inexpliquées (voir l'encadré *Les principales maladies neurodégénératives : origines et symptômes*, p. 59). Qui plus est, le manque de compréhension des mécanismes physiopathologiques qui les sous-tendent et l'absence de modèle adéquat rendent très difficile le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Dans ce contexte, modéliser une de ces pathologies chez l'animal revient à tenter de reproduire, intégralement ou partiellement, les symptômes et/ou lésions caractéristiques de cette maladie.

## Une évolution parallèle

Chemin faisant, l'approche permet aussi de tester expérimentalement certaines hypothèses neuropathologiques formulées à partir des observations cliniques et/ou *post mortem* dans le cerveau de patients autopsiés. La validité et la pertinence des modèles animaux ainsi créés dépendront alors, d'une part, de la véracité des observations et des hypothèses étiologiques issues de la recherche clinique et, d'autre part, de la capacité à mimer/reproduire chez l'animal les lésions constatées chez les patients. Les modèles animaux évoluent donc parallèlement à l'amélioration des connaissances sur les maladies, devenant progressivement à la fois plus pertinents – c'est-à-dire reproduisant plus fidèlement les mécanismes cellulaires/moléculaires supposés – et plus prédictifs. Le premier modèle animal de la maladie de Parkinson, par exemple, reproduisait simplement la catatonie, c'est-à-dire l'hypoactivité et la lenteur de mouvement initialement observées chez les patients par le médecin anglais James Parkinson en 1817. Il a ensuite



C. Dupont/CEA

Coupes de cerveau marquées par différents indicateurs spécifiques. Elles ont une épaisseur de 40 micromètres. Ces marquages permettent de caractériser de manière précise les propriétés cellulaires de chacune des structures du cerveau et sont essentiels dans la mise au point de traitements des maladies neurodégénératives.

## Les principales maladies neurodégénératives : origines et symptômes

Première cause d'handicap d'origine neurologique, la **maladie d'Alzheimer**, du nom du psychiatre et neurologue allemand Alois Alzheimer qui l'a décrite en 1906, est caractérisée par la perte progressive et irréversible de différentes fonctions cognitives, et notamment de la mémoire. Elle touche plus de 860000 personnes en France. Le premier symptôme est souvent une perte des souvenirs récents (mémoire immédiate), les souvenirs anciens étant relativement préservés. Se traduisant sur le plan lésionnel par une atteinte initiale du lobe temporal et en particulier de l'hippocampe – une région importante pour la mémoire –, la maladie progresse au niveau cortical en affectant peu à peu d'autres aires corticales (cortex pariétal, frontal, gyrus cingulaire) et sous-corticales (noyau basal de Meynert, septum, amygdale). L'atteinte neuronale la plus étendue concerne les neurones cholinergiques et s'accompagne de l'apparition de deux catégories de lésions typiques de la pathologie : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires, formées d'agrégats protéiques spécifiques. Deuxième cause d'atteinte d'origine neurologique chez le sujet âgé, la **maladie de Parkinson**, du nom du médecin anglais James Parkinson qui l'a décrite avec précision en 1817, touche de l'ordre de 150000 personnes en France. Sur le plan clinique, la pathologie est caractérisée par une triade de symptômes moteurs incluant une hypertonie musculaire (rigidité en tuyau de plomb), une rareté et une lenteur des mouvements (akinésie, bradykinésie) et, chez environ 60 à 65 % des patients, un tremblement se manifestant lorsque le patient est au repos – en l'absence de mouvement. Outre ces signes moteurs, la maladie est souvent accompagnée d'une dépression et plus rarement d'atteintes cognitives, voire d'une démence chez les sujets les plus âgés. Sur le plan physiopathologique, l'atteinte la plus sévère concerne le système dopaminergique, notamment les neurones dopaminergiques présents dans deux sous-régions du mésencéphale ventral : la substance noire compacte et l'aire tégmentale ventrale (voir l'encadré *La dopamine*, p. 52). Les atteintes dopaminergiques sont associées à celles d'autres systèmes de neurotransmission (sérotoninergiques, noradrénergiques, cholinergiques, glutamatergiques…). Toutefois, des cas très rares (moins de 5 %) de la forme de la maladie, survenant avant 50 ans, ont un caractère héréditaire. Des gènes de prédisposition ont été identifiés.

La **maladie de Huntington**, du nom du médecin américain George Huntington qui en a fait la première description en 1872, est une maladie génétique liée à la mutation d'un gène codant pour une protéine appelée huntingtine, dont la fonction normale reste largement inconnue. Mutée, la protéine huntingtine est responsable de pertes neuronales sévères dans des régions cérébrales impliquées dans le contrôle moteur ou des fonctions supérieures. Cette pathologie touche de l'ordre de 6000 malades déclarés et 12000 porteurs de gènes provisoirement indemnes de symptômes. Elle est caractérisée sur le plan clinique par des mouvements anormaux involontaires (dyskinésies, mouvements choréiques), une atteinte cognitive sévère associée à des troubles de la planification (syndrome frontal) et de multiples signes psychiatriques (anxiété, dépression, agressivité…). Sur le plan physiopathologique, les atteintes cellulaires initiales sont principalement notées dans des structures situées sous le cortex cérébral, appelées ganglions de la base. Elles se généralisent ensuite à différentes aires corticales, particulièrement le cortex frontal, faisant de cette pathologie une démence de type sous-cortical.

évolué vers des modèles de lésion électrolytique[1] puis de lésion neurotoxique (6-hydroxydopamine)[2] reproduisant de manière plus ou moins spécifique le déficit sélectif en dopamine striatale. Identifié en 1998 par le biochimiste Oleh Hornykiewicz et le médecin Herbert Ehringer, tous deux autrichiens, ce faible taux provient de la disparition progressive des neurones dopaminergiques du mésencéphale ventral (voir l'encadré *La dopamine*, p. 52).

Le modèle animal représente donc une étape-clé dans la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires sous-tendant les maladies neurodégénératives. Une fois caractérisé, et à la condition d'être pertinent, il constitue également un moyen de tester la sélectivité et la spécificité de (bio)marqueurs. Enfin et surtout, il est irremplaçable pour tester et valider expérimentalement, de manière contrôlée, des stratégies thérapeutiques innovantes.

### Une démarche translationnelle

Les services de l'Institut d'imagerie biomédicale du CEA (CEA/I2BM) adoptent une démarche de recherche translationnelle qui vise à proposer, caractériser et mesurer chez l'animal puis chez l'homme l'efficacité thérapeutique de nouveaux traitements. Cette démarche s'opère en plusieurs étapes. Dans le cas des maladies neurodégénératives, cela se traduit par : une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires de dégénérescence ; la validation de biomarqueurs ; le développement et l'évaluation *in vitro* puis *in vivo* de nouvelles thérapies chez des modèles animaux ; et enfin la « translation » de ces concepts vers des applications cliniques.

Ce processus s'avère long et onéreux. Les équipes de l'I2BM ont dû affronter différents types de problèmes, comme l'absence de modèles animaux pertinents pour les maladies de Parkinson, de Huntington et d'Alzheimer, ou encore le manque de grandes infrastructures pour l'hébergement de protocoles expérimentaux complexes et exigeant des milieux de confinement microbiologique[3] de niveau 2 ou 3 pour le petit et le gros animal. Elles ont également été confrontées à la mise en œuvre de nouveaux équipements et procédés d'imagerie non traumatiques utilisables aux stades préclinique et clinique, et enfin à l'interaction effective avec les collègues cliniciens au sein d'équipes mixtes précliniques et cliniques pérennes (voir l'encadré *La plateforme d'innovation NeurATRIS*, p. 62).

(1) Lésion électrolytique : elle est réalisée au moyen d'une électrode placée dans le cerveau. Celle-ci envoie un faible courant électrique détruisant localement les neurones.

(2) Lésion neurotoxique : une substance neurotoxique est injectée pour détruire des neurones. La neurotoxine 6-hydroxydopamine tue sélectivement les neurones dopaminergiques.

(3) Milieux de confinement microbiologique : la classification en quatre niveaux de confinement 1, 2, 3 et 4 décrit des contraintes croissantes dans l'agencement du laboratoire, les aménagements internes et les bonnes pratiques de travail.

## Des modèles de choix

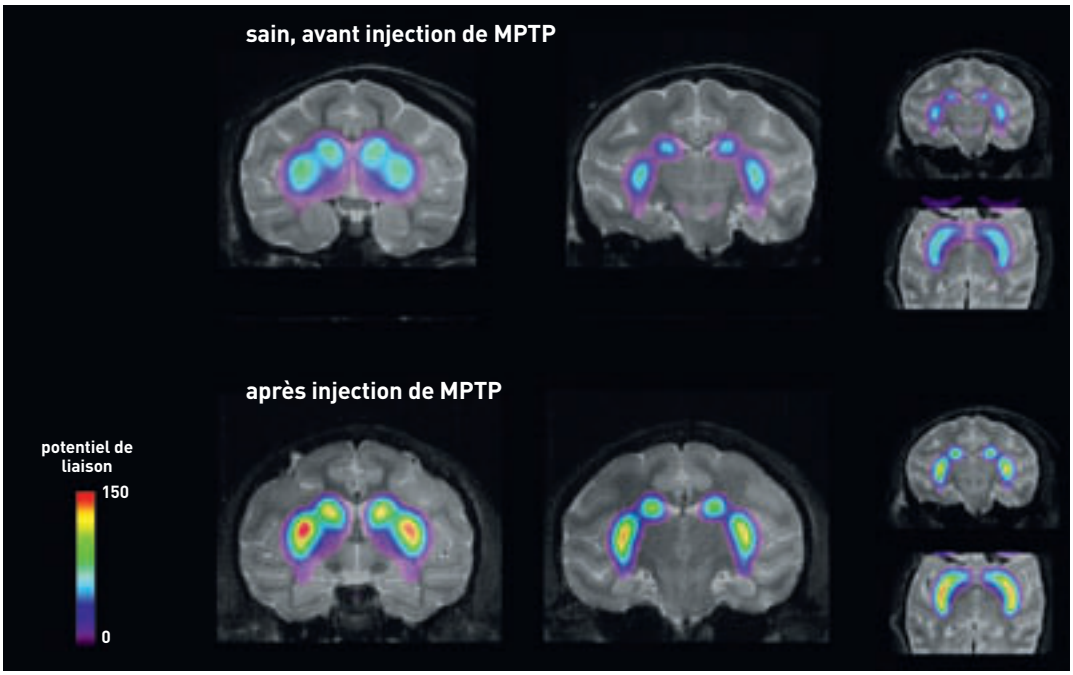
Un pan important de la recherche menée porte sur la création et la caractérisation de modèles de maladies neurodégénératives chez le primate non humain. En effet, l'organisation anatomique et le fonctionnement du cerveau des primates non humains se rapprochent davantage, que ceux des souris, des rats ou des chiens, de ceux de l'homme. Au cours de l'évolution, des structures cérébrales similaires et des modes de fonctionnement se sont développés dans le cerveau des primates, et qui ne sont pas partagés par les autres mammifères. Par exemple, les singes et l'homme privilégient la vision comme mode de perception du monde. Cela a « conditionné » de manière déterminante tant l'organisation de certaines aires **corticales** – le **cortex** visuel ou le contrôle frontal, notamment – que le fonctionnement du cerveau en réponse à son environnement. Le système exécutif responsable du contrôle des comportements est ainsi organisé de manière semblable chez tous les primates. Il apparaît très différent de celui des rongeurs, même s'il existe quelques similitudes. Les primates non humains constituent donc des modèles biologiques de choix pour mener des études de neuroscience **cognitive** et pour modéliser des pathologies humaines impliquant des dysfonctionnements des **fonctions supérieures**, comme les maladies neurodégénératives. De plus, grâce aux techniques non traumatiques d'analyse du fonctionnement cérébral, utilisables chez l'homme comme chez le primate non humain, il n'est plus nécessaire ni justifié de recourir à des méthodes invasives. Cela confère à ces modèles de « gros animaux » un avantage supplémentaire sur les autres, en particulier pour l'étude des comportements intégrés et des fonctions supérieures en relation avec des déficits anatomo-fonctionnels visibles par imagerie cérébrale.

## Premières mondiales au CEA

Les programmes développés au CEA dans le domaine des maladies neurodégénératives portent donc principalement sur la mise en œuvre de modèles primates non humains – en complément des modèles **transgéniques** rongeurs existants. Avec les primates non humains, il devient possible d'utiliser des dispositifs d'imagerie à fort potentiel translationnel (tomographie par émission de positons TEP, imagerie par résonance magnétique IRM, **spectroscopie par résonance magnétique SRM**) et de prélever des liquides biologiques (sang, liquide céphalo-rachidien, etc.) de manière répétée. La taille de leur cerveau, intermédiaire entre celle des rongeurs et de l'homme, permet par exemple de pratiquer des injections intra-cérébrales dans des conditions se rapprochant de celles de la clinique. Grâce à ces savoir-faire, les équipes ont pu réaliser plusieurs premières mondiales dans le domaine de la thérapie cellulaire et **génique** du **système nerveux central** et **périphérique** (voir *Thérapies cellulaires et géniques : des stratégies innovantes*, p. 63).

## Un modèle pour Parkinson

Le modèle MPTP primate de la maladie de Parkinson est certainement le plus étudié et celui dont le caractère prédictif est le mieux démontré. Découvert fortuitement en 1983 par le neurologue américain William Langston (Université de Los Angeles), il est obtenu par administration systémique d'une **protoxine** qui, après passage du sang vers le cerveau, est dégradée en une toxine MPP+ attaquant spécifiquement les neurones dopaminergiques. Ce modèle reproduit précisément les signes moteurs de la maladie. Il a été utilisé dès 1985 au **Service Hospitalier Frédéric Joliot** du CEA (CEA/**SHFJ**) pour tenter de caractériser les propriétés de nouveaux **radiotraceurs** TEP,




CEA/MIRCen

Distribution des récepteurs dopaminergiques et de l'affinité du traceur injecté à ces récepteurs (sous-famille des récepteurs $D_2$) en TEP dans un modèle MPTP primate de la maladie de Parkinson. Les images TEP (en couleurs) sont superposées aux images morphologiques du même sujet acquises en IRM (en gris). Les images du bas montrent une association du traceur injecté aux récepteurs augmentée, suite à la diminution de dopamine endogène normalement produite par les neurones du striatum.
Le modèle MPTP reproduit parfaitement la dégénérescence neuronale observée en imagerie TEP dans la maladie de Parkinson.

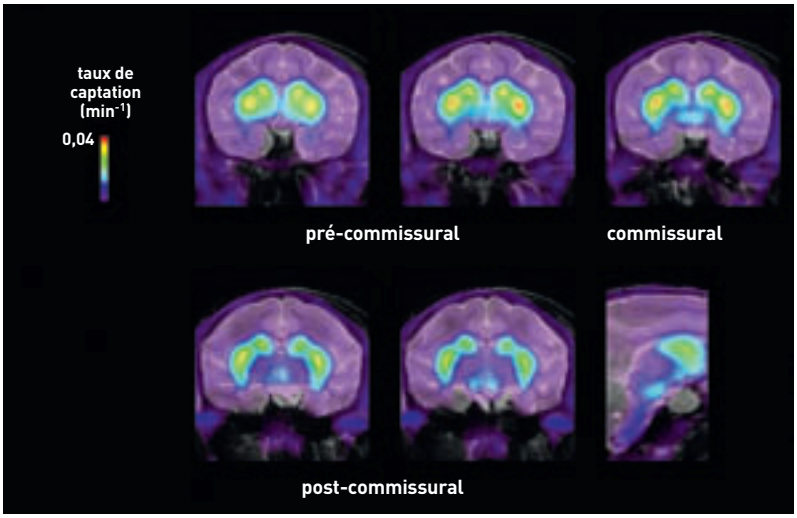
spécifiques du système dopaminergique. Marqués par un **isotope** émetteur de **positons** comme le fluor 18 ou le brome 76, de tels traceurs présentent l'intérêt d'aller se fixer sur les récepteurs dopaminergiques, et parfois même sur des sous-types particuliers de ces récepteurs. Il est alors possible de quantifier ces derniers par voie externe et non traumatique. À la stricte condition que leurs propriétés d'interaction *in vivo* avec leurs cibles protéiques aient été préalablement vérifiées, ces radiotraceurs permettent par exemple de caractériser – voire de quantifier – l'état fonctionnel d'un système **neurochimique** chez un sujet vivant normal ou pathologique. Cette méthode est tellement sensible qu'elle peut détecter des déficits biochimiques significatifs chez des sujets non symptomatiques, ne présentant pas encore de signes moteurs ou cognitifs.

Tel est le cas du $^{18}$F-Fluoro-L-DOPA, un analogue de la L-DOPA – précurseur naturel de la dopamine, le **neurotransmetteur** affecté dans la maladie de Parkinson. Après injection dans la circulation générale, ce marqueur traverse la **barrière hémato-encéphalique**, atteint le cerveau et se fixe sur la DOPA-décarboxylase (DDC), une **enzyme**-clé dans la biosynthèse de la dopamine (voir l'encadré *La dopamine*, p. 52). La fixation du traceur étant proportionnelle à la quantité et/ou à l'activité **catalytique** de l'enzyme, elle fournit des informations sur la densité locale en fibres dopaminergiques et/ou sur leur niveau d'activité intrinsèque. La liaison spécifique de ce traceur est donc fortement diminuée chez le singe MPTP (comparé à un animal normal), au prorata du niveau de dégénérescence des neurones dopaminergiques.

## Vers de meilleurs marqueurs

Le caractère hautement prédictif du modèle MPTP explique certainement son utilisation fréquente en imagerie : mesures en **spectroscopie RMN localisée du proton**, évaluation de la sensibilité intrinsèque d'autres marqueurs potentiels du système dopaminergique ou de marqueurs de la neuroinflammation (voir ci-après). Les chercheurs ont ainsi pu évaluer, dans le cadre de la maladie de Parkinson, l'intérêt et la sélectivité de marqueurs TEP spécifiques de diverses composantes protéiques de la **synapse** dopaminergique, localisées à la fois sur le versant présynaptique (système de recapture, transporteurs vésiculaires de la dopamine, enzymes impliquées dans la biosynthèse du neurotransmetteur) ou postsynaptique (récepteurs dopaminergiques de différents sous-types $D_1$, $D_2$...). Ces marqueurs, pour la plupart validés pour une utilisation préclinique et clinique, sont également mis en œuvre dans des **essais thérapeutiques de phase I-II** portant par exemple sur des greffes de cellules ou sur une thérapie génique.

La recherche clinique s'est jusqu'à présent appliquée à développer des traitements symptomatiques, c'est-à-dire diminuant la sévérité des signes cliniques. Aujourd'hui, les efforts portent sur l'identification de molécules ou de stratégies capables de ralentir (*disease-modifiers*) ou bloquer (neuroprotecteurs) l'évolution de la maladie elle-même, voire de renforcer/exacerber les mécanismes naturels de récupération/compensation des neurones atteints. Dans ce nouveau contexte, une difficulté majeure est de

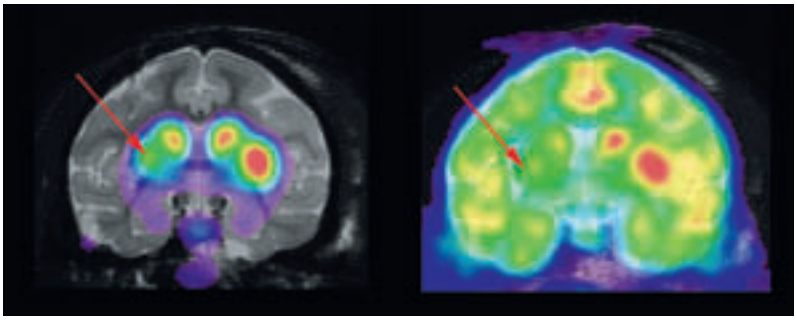


CEA/MIRCen

Mesure de l'intégrité de la fonction des neurones dopaminergiques présynaptiques en TEP (taux de captation du traceur injecté en $min^{-1}$) chez un sujet sain (avant injection de MPTP). Les images TEP (en couleurs) sont superposées aux images morphologiques d'IRM (en gris). Plus la zone est rouge, meilleure est la fixation du traceur injecté. À l'inverse, dans les régions en violet le traceur injecté n'est pratiquement pas capté car les neurones dopaminergiques sont peu représentés.

pouvoir détecter – et si possible quantifier – un déficit fonctionnel dès la phase prodromique (précédant l'apparition des symptômes) de la maladie. Détecter la pathologie à ce stade très précoce, alors que les pertes neuronales sont encore relativement limitées, ouvrirait une fenêtre thérapeutique inégalée.

La recherche actuelle s'intéresse ainsi aux marqueurs de la neuroinflammation, un phénomène d'activation des **cellules gliales** intimement associé à la souffrance neuronale et qui, dans la plupart des pathologies neurodégénératives, précède la disparition *per se* des neurones. Depuis une quinzaine d'années, des marqueurs appartenant à plusieurs familles chimiques ont été synthétisés et testés au SHFJ et au CEA/**MIRCen** chez différents modèles animaux. Pour cela, il a tout d'abord fallu reproduire le mécanisme de neuroinflammation dans un modèle animal et caractériser son évolution temporelle, l'activation des cellules gliales n'étant pas un phénomène stable dans le temps. Là encore, des toxines spécifiques ont été mises en œuvre pour induire une perte neuronale localisée s'accompagnant d'une activation immédiate des **cellules microgliales** et d'une activation plus progressive des **astrocytes** voisins. Une fois caractérisé sur le plan histopathologique, ce modèle animal permet de valider les marqueurs TEP


CEA/MIRCen

Modèle de dégénérescence des neurones postsynaptiques par injection de quinolinate, une toxine spécifique permettant d'induire une perte neuronale localisée. À gauche, les images, superposant l'IRM à la TEP, de densité de récepteurs dopaminergiques, récepteurs situés sur les neurones postsynaptiques (en couleurs), montrent une perte neuronale dans la zone où le quinolinate a été injecté. À droite, les images, superposant l'IRM à la TEP, de métabolisme régional du glucose révèlent un hypométabolisme corrélé à la perte neuronale visible sur l'image de gauche.

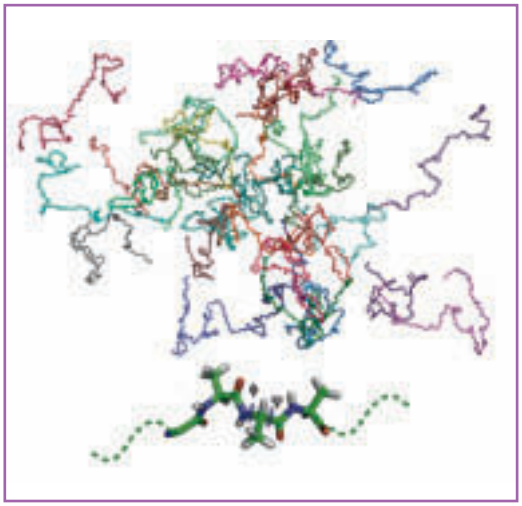
potentiellement sélectifs des cellules microgliales et/ou astrocytaires activées. C'est ainsi qu'un traceur spécifique de la neuroinflammation a été sélectionné au stade préclinique et sa quantification absolue développée et validée. Il est actuellement utilisé dans trois séries d'études cliniques réalisées au SHFJ, dans trois pathologies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington).

## Reproduire les agrégations protéiques

En parallèle, de nouveaux marqueurs TEP, potentiellement spécifiques des agrégats protéiques de la maladie d'Alzheimer, ont été découverts. Les nombreuses études réalisées avec le $^{11}$C-PIB[4], réputé sélectif de la **plaque amyloïde**, ont mis en lumière son intérêt mais aussi certaines limitations. Sa sélectivité pour la plaque amyloïde est en effet toute relative car il présente également une forme d'affinité *in vivo* pour d'autres agrégats protéiques hautement structurés tels que les **dégénérescences neurofibrillaires** ou la **myéline**. Il semble donc nécessaire de développer des modèles primates reproduisant tout ou partie des lésions cellulaires et moléculaires caractéristiques de chacune de ces protéinopathies, afin de caractériser la spécificité et surtout la sélectivité des nouveaux marqueurs d'agrégation protéique qui apparaissent dans la littérature.

Le laboratoire MIRCen étudie actuellement les effets d'injections intra-cérébrales de vecteurs viraux (voir l'encadré *Les vecteurs viraux pour le transfert de gènes*, p. 65), qui induisent une sur-expression locale de protéines **mutées** et reproduisent ainsi le phénomène d'agrégation spécifique à la maladie de Parkinson (protéine alpha-synucléine mutée), à la maladie de Huntington (protéine huntingtine mutée) ou à la maladie d'Alzheimer (protéine tau mutée). Outre la caractérisation de radiotraceurs, ces modèles sont également utilisés pour tenter d'élucider les mécanismes moléculaires de formation de ces agrégats protéiques et étudier les conséquences fonctionnelles (comportementales, biochimiques, électrophysiologiques...) de leur accumulation progressive.

(4) PIB : Pittsburgh Compound-B, nom attribué par le laboratoire qui l'a mis au point.



IBS/Martin Blackledge

La protéine tau joue un rôle crucial dans la maladie d'Alzheimer. En effet, la protéine forme des agrégats aboutissant à une dégénérescence neurofibrillaire. C'est pourquoi elle fait l'objet de nombreuses études, notamment à l'Institut de biologie structurale (CEA/IBS), pour comprendre pourquoi et comment elle devient pathogène. Très flexible, la protéine tau adopte de multiples conformations, dont une vingtaine est représentée ici.

> **Romina Aron Badin** et **Philippe Hantraye**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – MIRCen
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Fontenay-aux-Roses*

## La plateforme d'innovation NeurATRIS

De nos jours, la recherche translationnelle, continuum d'activités de recherche compris entre l'identification de cibles thérapeutiques et la preuve de concept clinique, est cruciale pour la mise en œuvre de nouvelles méthodes de prévention, de diagnostic et de traitement capables d'alléger le fardeau économique et social que représentent les maladies neurodégénératives. Le couplage entre recherche fondamentale et application clinique présente néanmoins de nombreuses difficultés, avec en particulier un processus assez lent et coûteux de développement accompagné d'un fort taux d'élimination des médicaments candidats. Parmi les obstacles identifiés, il faut noter l'absence de modèles animaux pour la validation des cibles, une mauvaise prédictibilité de l'efficacité thérapeutique chez l'homme et un fort déficit en outils et méthodes non invasifs de mesure d'efficacité thérapeutique utilisables en **préclinique** et en **clinique**.

De par la nature multidisciplinaire des programmes de recherche translationnelle appliqués aux maladies du cerveau et la nécessité d'intégrer les différentes étapes de processus complexes, il est essentiel de promouvoir la création de plateformes d'innovation et de les ouvrir aux chercheurs académiques, cliniciens et industriels afin de stimuler la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques. Financé par le grand emprunt, NeurATRIS vise à renforcer l'infrastructure de recherche translationnelle en mettant à la disposition des chercheurs académiques et industriels un large éventail de savoir-faire en neurologie et en neurosciences (thérapies cellulaires et **géniques**, médicaments, imagerie...). NeurATRIS regroupe plusieurs centres de recherche[1], coordonnés par le CEA, avec un « guichet unique » à **MIRCen** qui se charge de la demande du client et du suivi des projets étape par étape en faisant intervenir l'ensemble des structures concernées. Cette plateforme d'innovation est ainsi capable de proposer des prestations de service ou de réaliser n'importe quel essai clinique ou préclinique de thérapie cellulaire ou génique. Une offre sans égale en Europe.

(1) Les trois plateformes d'imagerie du CEA (MIRCen, NeuroSpin, SHFJ), l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) de neurosciences translationnelles de la Pitié Salpêtrière, le consortium BIRD (I-Stem, AIM, Généthon, ATGC), l'Hôpital Henri Mondor de Créteil et l'Hôpital Bicêtre au Kremlin-Bicêtre.

> **Simone Mergui**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM)
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Fontenay-aux-Roses*

# **Thérapies cellulaires** et **géniques** : des stratégies innovantes

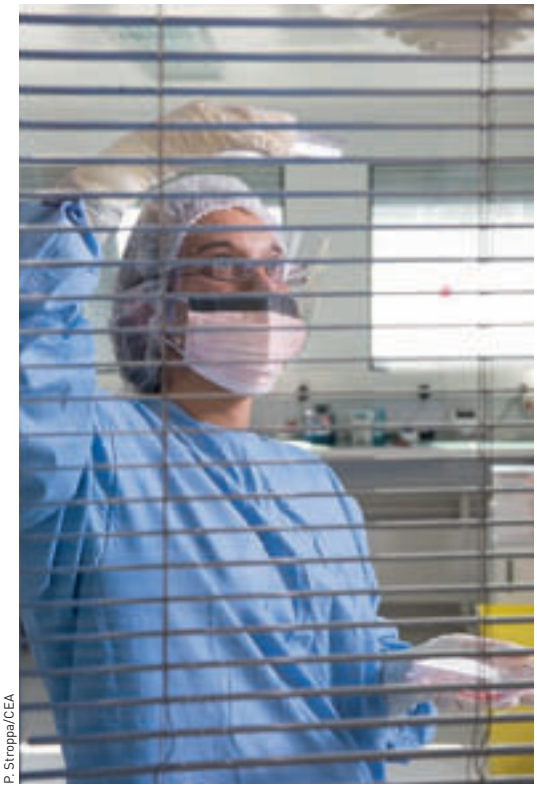
**Pour dépasser le traitement symptomatique des maladies neurodégénératives, il faut s'attaquer directement à leurs mécanismes intimes.** C'est ce que tentent de nouvelles approches basées sur la thérapie génique ou cellulaire et qui visent à compenser les fonctions perdues ou à protéger les neurones, donc bloquer la progression de la maladie. Encore éloignées de l'application clinique en routine, elles atteignent aujourd'hui les essais précliniques sur des modèles animaux, voire les protocoles cliniques de phase I ou II.

Aujourd'hui, la prise en charge des maladies neurodégénératives consiste essentiellement à en traiter les symptômes (voir l'encadré *Les principales maladies neurodégénératives : origines et symptômes*, p. 59). C'est par exemple le cas de l'administration de L-DOPA pour compenser le manque de **dopamine** chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (voir les encadrés *La dopamine*, p. 52 et *Maladie de Parkinson et thérapies*, p. 66). Cette situation résulte de connaissances encore insuffisantes sur les mécanismes intimes de neurodégénérescence. Toutes ces approches utilisent de petites molécules traversant la **barrière hémato-encéphalique** pour réduire l'importance et/ou la sévérité des symptômes présentés par les patients. Aussi, des méthodes alternatives non pharmacologiques – thérapies cellulaires et géniques – sont à l'étude avec pour objectifs de restaurer et/ou de réparer des ensembles cellulaires, ou bien de stopper ou ralentir la progression de la maladie.

Les thérapies cellulaires entreprennent de reconstruire les composants altérés de circuits **neuronaux** (greffes de **cellules gliales** ou de neurones) afin de restaurer une fonction normale, ou bien d'introduire des cellules productrices de **facteurs** neuroprotecteurs et/ou **neurotrophiques** pour préserver une fonction ou faciliter une récupération fonctionnelle. La thérapie génique quant à elle regroupe plusieurs approches. Celles-ci visent à « protéger » le **système nerveux** en bloquant un **gène muté**, ou au contraire à favoriser l'expression de gènes thérapeutiques – ceux de facteurs trophiques du système nerveux – ou produisant des **neuromédiateurs** manquants. La plupart de ces stratégies ont fait ou font encore l'objet d'**études précliniques** dans différents laboratoires du CEA et, pour certaines, d'**études cliniques de phase I-II** en partenariat avec l'**AP-HP** (Assistance publique-Hôpitaux de Paris), en particulier les services de neurochirurgie et de neurologie de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil.

## Les greffes neuronales

La thérapie cellulaire des maladies du **système nerveux central** en est toujours à une phase expérimentale. Les techniques actuelles sont fondées sur l'utilisation de tissus immatures mais **différenciés** provenant d'embryons issus d'interruptions volontaires de grossesse. Des patients atteints de maladies de Parkinson et de Huntington ont ainsi bénéficié d'une greffe neuronale de cellules embryonnaires, dans le cadre d'études biomédicales de phase I-II. Ces transplants cellulaires ont induit une récupération variable de symptômes tels que l'akinésie (rareté et lenteur des mouvements) et la rigidité pour la maladie de Parkinson, ou bien une diminution de la chorée (mouvements anormaux involontaires) et une stabilisation des déficits **cognitifs** pour la maladie de Huntington. Des recherches précliniques, menées chez des modèles primates non humains de ces pathologies, avaient montré une certaine efficacité thérapeutique. Ces essais cliniques ont démontré la validité du concept chez l'homme, en apportant la preuve des capacités de restauration de circuits



P. Stroppa/CEA

Laboratoire de culture cellulaire de sécurité microbiologique de niveau 3 à MIRCen, pour la production des vecteurs viraux utilisés en thérapie génique pour des essais précliniques.

neuronaux, mises en évidence par l'imagerie IRM et TEP.
L'expérience acquise au cours de ces études biomédicales a cependant révélé des difficultés à plusieurs niveaux de la procédure, allant du recueil, de la disponibilité et de la survie des cellules à transplanter, à l'**immunosuppression** à instaurer ou la sélection des patients. Il sera donc nécessaire de revenir à des travaux sur des modèles animaux avant d'initier de nouveaux essais cliniques. C'est le cas de projets européens comme **NeuroStemCell**, coordonné par la neurobiologiste italienne Elena Cattaneo, et **TRANSEURO**, coordonné par le neurologue anglais Roger Barker. Financées par le 7e programme-cadre de recherche et développement technologique, ces études ont surtout pour objet de répondre aux difficultés du recueil de cellules dopaminergiques utilisables en routine au niveau clinique.

## Utiliser des cellules souches

À ces difficultés scientifiques et techniques s'ajoutent les contraintes éthiques majeures associées à l'obtention des cellules fœtales à transplanter. C'est ce contexte compliqué, limitant sérieusement le développement d'une stratégie thérapeutique de routine, qui a stimulé la recherche sur les cellules souches pluripotentes, véritables alternatives aux cellules embryonnaires. Ces cellules indifférenciées, capables de s'auto-renouveler et de proliférer en culture, peuvent évoluer vers un type cellulaire précis pour autant qu'elles aient subi au préalable une procédure de différenciation *in vitro* adaptée. Alors que la thérapie cellulaire utilisant des cellules souches commence à être mise en œuvre dans des essais cliniques de phase I (démonstration d'innocuité) pour certaines pathologies oculaires, cardiaques ou hépatiques, son utilisation pour le traitement des maladies neurodégénératives en est encore au stade préclinique. Des protocoles de différenciation *in vitro* des cellules souches embryonnaires humaines en neurones dopaminergiques et **neurones GABAergiques** ont été décrits, respectivement, dans le cas des maladies de Parkinson et de Huntington. Le potentiel thérapeutique de ces cellules est actuellement évalué chez les modèles primates non humains correspondants.

AP-HP

Intervention chirurgicale sur un patient atteint de la maladie de Parkinson pour mettre en place le système d'injection dans le striatum du vecteur viral.

En cas de succès, ces études trouveront une application clinique, dans le prolongement des essais réalisés précédemment avec les **neuroblastes** embryonnaires.

## Faire exprimer des gènes d'intérêt *in vivo*

La thérapie génique consiste à faire exprimer un gène par les cellules mêmes du tissu à traiter. Par administration directe dans le cerveau, cette technique permet d'apporter de manière durable et constante des **protéines** d'intérêt thérapeutique derrière la barrière hémato-encéphalique, très souvent infranchissable par les grosses molécules. De plus, l'apport de **transgènes** thérapeutiques dans une zone cérébrale bien définie induit leur expression locale, ce qui peut être un atout considérable en neurologie car la spécificité et l'hétérogénéité anatomique du cerveau excluent souvent le recours à des traitements systémiques. Aujourd'hui, les systèmes réputés les plus efficaces pour faire exprimer des gènes d'intérêt (*in vivo*) dans le tissu nerveux utilisent des vecteurs tels que les **lentivirus** (dérivés du virus de l'immunodéficience humaine VIH), les **adénovirus** (humains, canins, équins) et les **virus adéno-associés** (**AAV** pour *Adeno Associated Virus*) – voir l'encadré *Les vecteurs viraux pour le transfert de gènes*, p. 65.
L'origine souvent multigénique des maladies du système nerveux complique sérieusement le développement de telles stratégies. L'inhibition de la synthèse d'une protéine toxique semble toutefois présenter un intérêt thérapeutique pour des pathologies monogéniques telles que la maladie de Huntington (en bloquant la production de huntingtine mutée) ou l'**ataxie de Friedreich** (en inhibant l'ataxine mutée). Des études précliniques sur des modèles animaux de la maladie de Huntington[1] ont prouvé le potentiel thérapeutique de cette approche. Un gène codant pour un petit **ARN interférent** dirigé contre la huntingtine mutée a été transféré au rongeur, ce qui a conduit à la dégradation de cette protéine. Ces études ont démontré la faisabilité de la méthode mais ont révélé les difficultés de son application en clinique. L'étape suivante, en cours au CEA/**MIRCen**, consiste à changer d'échelle en appliquant la même thérapie génique à un modèle primate non humain de la maladie. En effet, le cerveau du singe présente à la fois des similarités anatomiques avec le cerveau humain et une taille intermédiaire entre celui du rongeur et celui de l'homme.

## Protéger les neurones...

Par ailleurs, bien que la physiopathologie de ces maladies reste mal connue, les recherches sur les phénomènes de neurodégénérescence ont identifié divers mécanismes – déficit **mitochondrial**, détoxication défaillante des **radicaux libres**, activation de **protéases** spécifiques, agrégation de protéines telles que l'alpha-synucléine mutée (maladie de Parkinson) ou la huntingtine mutée – dont les acteurs moléculaires pourraient constituer des cibles thérapeutiques (voir *Comprendre les mécanismes de neurodégénérescence : l'apport de la modélisation*, p. 58). Des outils de thérapie génique de type « neuroprotection » ont été

(1) Il s'agit de rongeurs transgéniques sur-exprimant la huntingtine mutée.

## Les vecteurs viraux pour le transfert de gènes

Le principe de la thérapie génique est d'apporter à une cellule malade un «gène médicament» qui va lui conférer une nouvelle fonction l'aidant à lutter contre la maladie. Il s'agit en fait d'un acide nucléique, support de l'information génétique, qui doit pénétrer dans le noyau pour être actif. Or cet acide nucléique, le plus souvent une molécule d'ADN, est incapable d'atteindre sa cible par lui-même. Il est donc nécessaire de lui adjoindre un vecteur qui le transportera dans la cellule et son noyau. Les différents vecteurs mis au point se divisent en deux grandes catégories : les virus et... les autres. Cette deuxième classe rassemble des systèmes purement chimiques où l'ADN, chargé négativement, est complexé et condensé à l'aide de diverses molécules telles que des lipides cationiques, des polymères ou des peptides. Bien que séduisants dans leur principe en termes de biosécurité et de facilité de production, les vecteurs non viraux actuellement disponibles ne ciblent pas efficacement les cellules dans l'organisme. C'est pourquoi les virus sont utilisés dans la plupart des cas lorsqu'il s'agit de réaliser un transfert de gène *in vivo*.

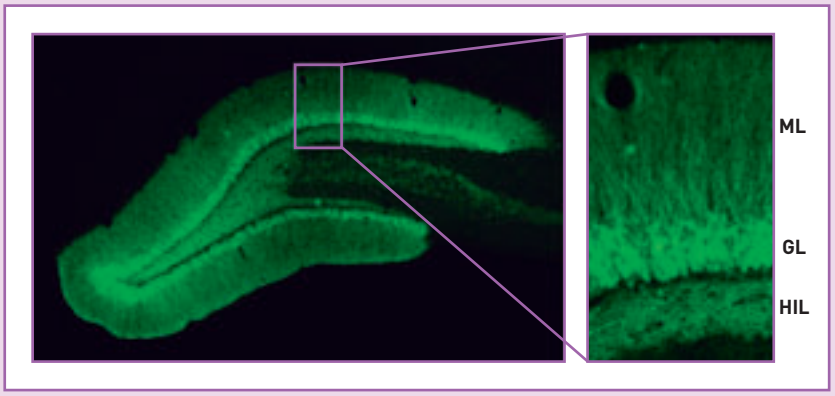
Ces microorganismes ont en effet pour spécialité d'introduire leur matériel génétique dans le noyau des cellules qu'ils infectent. Plusieurs conditions sont nécessaires pour qu'un virus puisse être transformé en vecteur apte au transfert de gène *in vivo*.

Tout d'abord, il doit infecter efficacement les cellules visées en ne déclenchant que peu ou pas de réaction inflammatoire lors de son administration. Ensuite, il faut l'inactiver de manière à supprimer son pouvoir pathogène. Cela se fait en retirant tout ou partie de ses gènes. Il en résulte un virus capable d'injecter son matériel génétique dans une cellule donnée mais qui ne pourra plus s'y répliquer. Ce phénomène n'est plus à proprement parler une infection mais une *transduction*. Enfin, il doit être possible d'introduire, à la place des gènes viraux, le gène médicament ainsi que les séquences de régulation qui vont contrôler son expression.

Plusieurs types de vecteurs viraux ont été testés avec succès sur le système nerveux central. Les plus prometteurs actuellement dérivent des virus adéno-associés (AAV pour *Adeno Associated Virus*) et des lentivirus. Les AAV sont des petits virus défectifs : à l'état naturel ils ont besoin d'un auxiliaire, comme l'adénovirus ou le virus de l'herpès, pour se répliquer. Ils peuvent infecter l'homme mais n'ont pas d'effet pathogène connu. Ainsi, les vecteurs dérivés des AAV ont un bon profil de sécurité et, lorsqu'ils sont administrés *in vivo* dans le système nerveux central ou périphérique, ils entraînent une réponse inflammatoire minimale. De plus, il existe de nombreux sérotypes d'AAV présentant chacun un tropisme, c'est-à-dire une affinité pour une cellule donnée, particulier.

Le vecteur AAV a cependant certaines limites. D'une part, la taille limitée de son génome lui interdit de transporter des grands gènes ou des systèmes complexes de régulation de l'expression du transgène. D'autre part, il ne s'intègre pas dans la chromatine de la cellule cible. Il est donc inutilisable à long terme sur des cellules en division car il est progressivement perdu par la descendance de la cellule transduite. Les vecteurs lentiviraux ne présentent pas ces inconvénients. Leur capacité d'emport représente le double de celle des AAV. De plus, comme tous les membres de la famille des rétrovirus à laquelle ils appartiennent, leur génome s'intègre à la chromatine de la cellule infectée. Ainsi, lors des divisions cellulaires, ils sont transmis à toutes les cellules filles.

Enfin, lors de la construction d'un vecteur, le ciblage constitue une contrainte importante à prendre en compte. Il est parfois possible de jouer sur le vecteur lui-même, par exemple en sélectionnant un sérotype d'AAV spécifique des cellules cibles. L'autre possibilité consiste à utiliser des séquences promotrices restreignant l'expression du transgène à ces mêmes cellules.

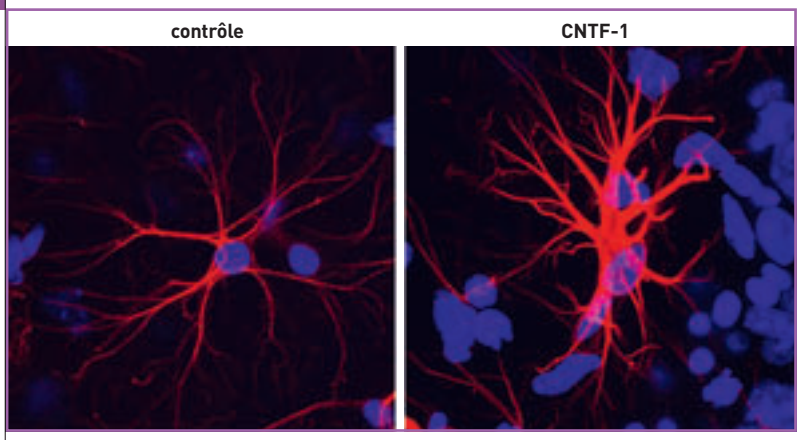



**Transfert par AAV du gène de la protéine fluorescente verte (GFP pour *Green Fluorescent Protein*) dans les neurones de l'hippocampe du rat. L'injection au voisinage du gyrus denté induit la transduction de la majorité des neurones de cette structure, qui peuvent alors être visualisés en vert grâce à l'expression du transgène (photo de gauche). À fort grossissement (photo de droite), les corps cellulaires des neurones de la couche granulaire (GL), leurs dendrites localisées dans la couche moléculaire (ML) et leurs axones formant l'hilus (HIL) se distinguent clairement.**


> **Alexis Bemelmans**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – MIRCen
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Fontenay-aux-Roses*


conçus sur cette base. Ils visent à ralentir les processus dégénératifs en agissant au niveau intracellulaire. Des stratégies faisant appel aux facteurs trophiques [GDNF (*Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor*), NRTN (*NeuRTuriN*), CNTF (*Ciliary NeuroTrophic Factor*)], dont les propriétés pléiotropes peuvent leur conférer des effets à distance de leur lieu de production, sont ainsi considérées comme ayant un fort potentiel thérapeutique. Elles sont, pour certaines, en cours d'investigation chez les patients atteints de la maladie de Parkinson aux États-Unis (Ceregene, Californie).

De même, l'administration dans le striatum d'une cytokine (CNTF) a montré une efficacité thérapeutique chez des modèles animaux (rongeur et primate non humain) de la maladie de Huntington. Il est donc possible d'envisager une stratégie neuroprotectrice pour cette maladie. Un essai préclinique chez le primate non humain, utilisant un vecteur viral de qualité clinique, est en cours au CEA/MIRCen. Si elle s'avère efficace sur les symptômes moteurs choréiques, cette procédure pourra être appliquée à des patients dans le cadre d'un essai clinique de phase I-II conduit à l'Hôpital Henri Mondor.




CEA/G. Bonvento

Astrocyte quiescent (contrôle) et astrocyte activé par le CNTF. Les astrocytes répondent à des situations pathologiques en devenant réactifs. Ils sont activés par une protéine, le CNTF, dont les effets neuroprotecteurs ont été mis en évidence. Ce facteur trophique a donc un fort potentiel thérapeutique pour les pathologies neurodégénératives. Son efficacité thérapeutique a été démontrée chez des modèles animaux de la maladie de Huntington grâce à une approche de thérapie génique consistant à utiliser un vecteur lentiviral pour induire une sur-expression du CNTF dans le striatum.

### ...ou restaurer une fonction

Certaines modifications biochimiques responsables des symptômes de la maladie de Parkinson – comme la faible synthèse de dopamine (voir l'encadré *La dopamine*, p. 52) – pourraient être corrigées par une stratégie de thérapie génique de type « remplacement

## Maladie de Parkinson et thérapies

La maladie de Parkinson est due à la dégénérescence des neurones produisant la dopamine, un neurotransmetteur indispensable au contrôle des mouvements du corps (voir l'encadré *La dopamine*, p. 52). Le traitement de référence consiste en l'administration orale de la L-DOPA, médicament précurseur de la dopamine. Une réelle amélioration de l'activité motrice est observée dans les premiers stades de la maladie, mais des effets indésirables sévères apparaissent au cours du temps : effet fluctuant du traitement et mouvements anormaux involontaires (dyskinésies). Ceux-ci résulteraient de la prise ponctuelle quotidienne du traitement, qui ne permet pas une stimulation continue des neurones, et de l'imprégnation de l'ensemble des neurones. Autre approche thérapeutique : la stimulation cérébrale profonde par des électrodes. Celle-ci s'avère très efficace sur les fluctuations motrices et indirectement sur les dyskinésies mais demeure invasive et contraignante.

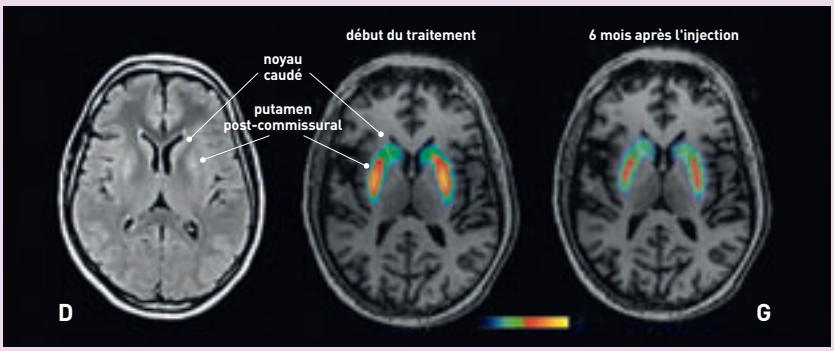
Les chercheurs se sont donc tournés vers la thérapie génique. Un essai clinique de phase I-II a été réalisé par une équipe franco-anglaise[1] chez 15 patients atteints d'une forme avancée de la maladie de Parkinson. Le traitement consistait à injecter dans le striatum un vecteur lentiviral exprimant les gènes de trois enzymes indispensables à la synthèse de la dopamine. Le vecteur lentiviral utilisé est le ProSavin®, fabriqué par la société anglaise Oxford BioMedica. Il est développé à partir de l'*Equine Infectious Anemia Virus* (EIAV). Des études précliniques, menées depuis le début des années 2000, avaient démontré l'efficacité et l'innocuité de cette approche thérapeutique dans des modèles rongeurs et primates de la maladie de Parkinson, et ainsi ouvert la voie à cette étude clinique.

Grâce aux gènes correcteurs, les cellules dans lesquelles le vecteur viral est injecté se mettent à fabriquer et à sécréter de la dopamine. Cette thérapie induit une stimulation dopaminergique continue et locale : le patient retrouve une bonne motricité tout en évitant les complications neuropsychologiques liées à la stimulation d'autres régions cérébrales non atteintes par la maladie. Chez tous les patients de cet essai clinique, les symptômes moteurs de la maladie ont été améliorés jusqu'à 12 mois après l'administration du traitement. Il a également été montré qu'une plus forte dose de vecteur lentiviral administrée induit des effets thérapeutiques plus importants. Avec un recul de quatre années, cette étude démontre pour la première fois chez l'homme l'innocuité et la tolérance de l'expression de gènes directement introduits par un lentivirus.

Cette avancée capitale pour la thérapie génique va ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans les maladies du système nerveux.

CEA

Essai préclinique mené chez un modèle MPTP primate de la maladie de Parkinson, visant à étudier l'efficacité et l'innocuité du vecteur lentiviral, le ProSavin®. Les images TEP révèlent que la synthèse de la dopamine a été restaurée après l'injection de ce médicament dans le striatum. L'intérêt de cette méthode de thérapie génique a ainsi été démontré.




CEA

Restauration de la fonction dopaminergique par thérapie génique. L'image IRM de gauche indique les régions anatomiques cérébrales d'un patient atteint de la maladie de Parkinson dans lesquelles le vecteur lentiviral a été injecté. Les images du milieu et de droite, superposant l'IRM (en gris) et la TEP (en couleurs), mettent en évidence la reprogrammation des neurones pour fabriquer de la dopamine grâce aux gènes correcteurs. Sur ces images, plus l'échelle de couleurs tend vers le vert, plus la quantité de dopamine produite par les neurones du striatum est élevée. Ces images et analyses ont été réalisées par le CEA/MIRCen dans le Service Hospitalier Frédéric Joliot (CEA/SHFJ).

(1) Cette équipe regroupe l'AP-HP (Assistance publique-Hôpitaux de Paris), les Hôpitaux universitaires Henri Mondor, l'Inserm, le CEA (MIRCen et SHFJ), l'UPEC (Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne), Oxford BioMedica et Cambridge University.

ou restauration » de fonction. La technique consistant à apporter localement et continûment de la dopamine par l'expression des gènes impliqués dans sa biosynthèse, dite approche **enzymatique**, est déjà en phase d'investigation clinique en France (voir l'encadré *Maladie de Parkinson et thérapies*, p. 66) et aux États-Unis (Avigene, *University of California San Francisco UCSF*). Il s'agit d'injecter directement les gènes d'intérêt dans les zones dépourvues de dopamine, en l'occurrence le striatum.

Les progrès récents accomplis en biologie moléculaire et cellulaire ainsi qu'en vectorologie ont conduit à la réalisation d'avancées technologiques considérables ces dernières années, permettant d'envisager de réelles applications cliniques dans les maladies neurologiques. Des preuves de concepts sur l'innocuité et la tolérance ont en effet déjà été établies chez des patients. Il est maintenant nécessaire de passer aux étapes ultérieures de la recherche clinique afin de démontrer que ces thérapies géniques et cellulaires innovantes sont de véritables alternatives thérapeutiques.

> **Philippe Hantraye**[1] et **Stéphane Palfi**[2]
[1]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – MIRCen
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Fontenay-aux-Roses*

[2]AP-HP – Hôpital Henri Mondor
*Créteil*

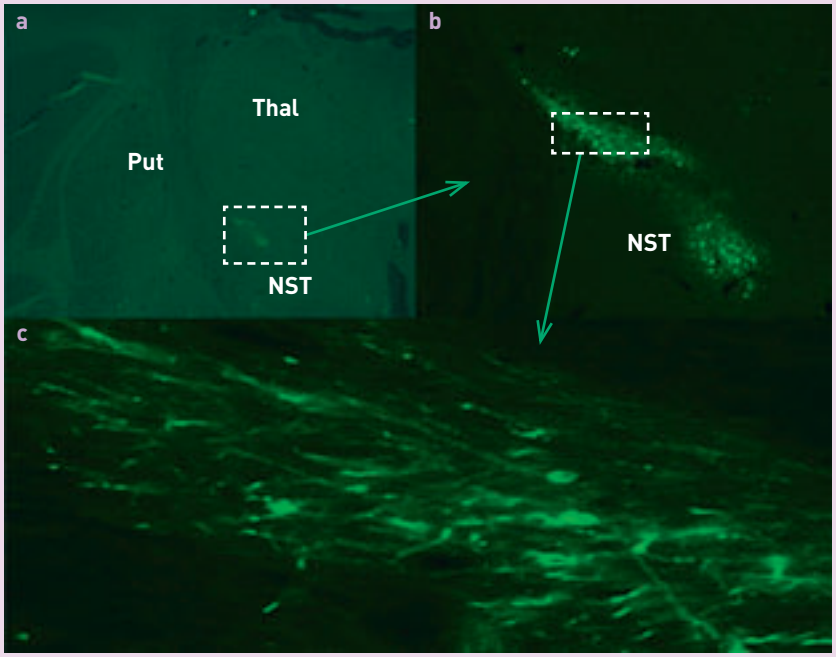
## L'optogénétique pour cartographier les réseaux neuronaux

Le fonctionnement des circuits **neuronaux** met en jeu une variété de **neurones** excitateurs ou inhibiteurs. Afin de mieux comprendre les contributions de ces cellules au fonctionnement normal ou anormal des réseaux neuronaux, il faut étudier les relations de cause à effet entre leur activité et le comportement de l'organisme. Ces objectifs ne peuvent s'atteindre qu'en modifiant de manière artificielle, mais précise et réversible, ces activités neuronales tout en observant les conséquences comportementales.

L'optogénétique, une méthode récemment développée, peut moduler de manière contrôlée l'activité neuronale à l'échelle de la milliseconde. Elle associe l'optique à la **génétique**, combinant les techniques de transfert de **gènes** – en l'occurrence les gènes de régulateurs ioniques nommés opsines – à la stimulation par la lumière. Les opsines sont en effet des **protéines** transmembranaires(1), souvent d'origine bactérienne, ayant la propriété de changer de conformation en réponse à une lumière de longueur d'onde précise. Ce faisant, elles ouvrent (ou ferment) dans la membrane cellulaire des canaux laissant passer des ions. Certaines opsines font entrer des ions sodium ($Na^+$), ce qui rend le neurone excitable, d'autres des ions chlore ($Cl^-$), ce qui l'inhibe. Il est donc possible, par transfert ciblé de gènes, de rendre « photo-stimulables » des neurones très précisément sélectionnés, et de contrôler de manière durable et modulable leur excitation ou leur inhibition par la lumière.

(1) Protéines qui s'insèrent dans la membrane cellulaire et, étant donné leur taille, la traversent de part en part.

(2) La channelrhodopsine 2 (ChR2), dont le gène est tiré d'algues unicellulaires, s'ouvre en lumière bleue (longueur d'onde de 470 **nm**), laissant entrer les ions $Na^+$ dans les neurones, ce qui les rend excitables. Les rhodopsines 2 sont constituées d'une opsine associée à du rétinal (l'une des trois formes de la vitamine A).




**Expression neuronale et axonale d'une protéine GFP-ChR2 (*Green Fluorescent Protein*-channelrhodopsine 2) après injection d'un vecteur viral au niveau du noyau sous-thalamique (NST) de primate non humain. Thal et Put signifient respectivement thalamus et putamen.**

S. Senova *et al.*, « Optical stimulation of the cortico-subthalamic pathway using lentiviral vector with retrograde transport properties for CHR-2-eYFP in non-human primates », *Society For Neuroscience*, New Orleans, 2012

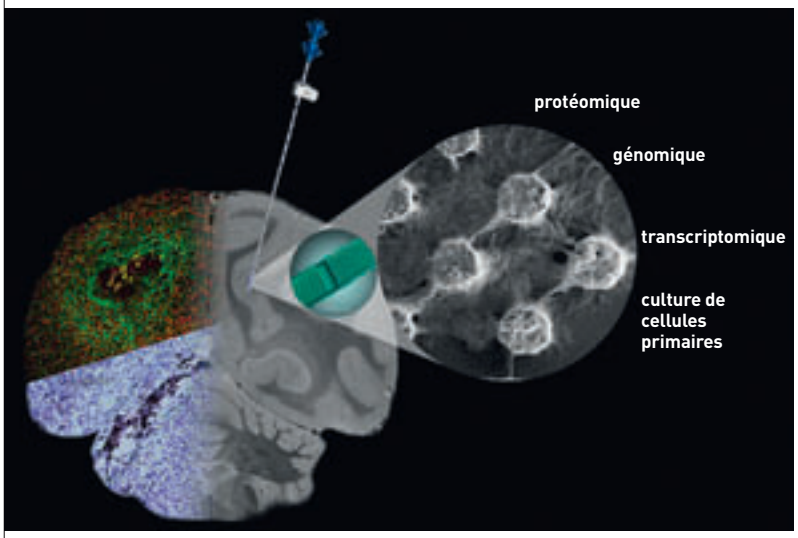
Des dispositifs appelés optrodes, associant une fibre optique et une électrode d'enregistrement, permettent maintenant de photostimuler et d'enregistrer en même temps, au même endroit, sans artéfact notable.

En l'espace de sept ans, cette technique a déjà été appliquée pour comprendre le fonctionnement de circuits neuronaux et développer des approches thérapeutiques dans des modèles de tranches de cerveaux *in vitro* ou *in vivo* chez le rongeur, de pathologies telles que la maladie de Parkinson, l'épilepsie, les addictions, les traumatismes médullaires, la schizophrénie, les **troubles obsessionnels compulsifs** (**TOC**), les troubles de la conscience et les cécités. Plus récemment, elle a été mise en œuvre pour la première fois chez le primate non humain avec l'expression de canaux ChR2 (channelrhodopsine 2)(2) dans le **cortex** préfrontal et des activations neuronales par la lumière réussies, suscitant ainsi l'espoir qu'elle vienne révolutionner la compréhension et le traitement de multiples maladies neurologiques et psychiatriques chez l'homme.

> **Stéphane Palfi**
AP-HP – Hôpital Henri Mondor
*Créteil*

# Les **micro-nano-systèmes** implantés

Le cerveau est longtemps resté inaccessible aux tentatives thérapeutiques. Il y a un quart de siècle, la neurostimulation ouvrait une première brèche. **Les technologies issues de la micro- et nanoélectronique offrent aujourd'hui de nouvelles perspectives d'exploration cérébrale et de stratégies de soin** (stimulation ou délivrance *in situ*, suppléance…), y compris pour les maladies neurodégénératives.




Clinatec – U1167

Dispositif d'empreinte moléculaire et cellulaire non lésionnel pour explorer les mécanismes des maladies neurologiques.

Les thérapies ciblées qui ont révolutionné la cancérologie n'ont eu que peu d'impact sur les pathologies du **système nerveux**, qu'elles soient dégénératives, traumatiques ou tumorales. Du fait de l'inaccessibilité du cerveau vivant, le décryptage moléculaire **poly-omics** des pathologies cérébrales a pris un retard considérable. Qui plus est, la **barrière hémato-encéphalique** empêche l'accès de nombreuses drogues au **parenchyme cérébral**, et les stratégies de **vectorisation** périphérique n'ont pas eu l'efficacité un temps espérée. Le cerveau serait-il dès lors hors d'atteinte de toute intervention thérapeutique ?

## Une interface cerveau-machine

La neurostimulation, développée il y a 25 ans par le professeur Alim-Louis Benabid, constitue une réponse innovante et a ouvert une voie de recherche prometteuse. Par exemple, une électrode implantée dans le noyau sous-thalamique, et délivrant une stimulation électrique à haute fréquence, neutralise les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. À côté des médicaments, à un moment où ces derniers perdent leur efficacité, un dispositif technologique implanté donne donc des résultats thérapeutiques probants, confirmés depuis dans d'autres pathologies comme les **dystonies**, la dépression ou les **troubles obsessionnels compulsifs** (**TOC**). Cette découverte fondamentale a ouvert le domaine des **micro-nano-systèmes** implantés dans le cerveau. Les technologies de l'électronique ont en effet atteint un niveau de miniaturisation correspondant aux dimensions fondamentales du vivant, offrant des perspectives inégalées de multifonctionnalité et d'intégration.

Les interfaces cerveau-machine ont mis en lumière le rôle crucial de cette miniaturisation. L'objectif est ici de répondre au handicap d'un patient tétraplégique grâce à un dispositif enregistrant l'activité cérébrale de la zone motrice pour la décoder et la transformer en un signal commandant un effecteur, par exemple un exosquelette suppléant à la mobilité des 4 membres (figure). Les électrodes utilisées peuvent être **corticales** superficielles ou au contraire implantées au plus près de l'activité **neuronale**. Ces dispositifs ont été testés chez l'homme, dans des versions chaque fois très imparfaites, essentiellement pour le pilotage du membre supérieur. La preuve de concept clinique a été apportée par la commande de bras robotisés ayant une complexité de mouvements analogue à celle du bras humain. La robotique de suppléance est un autre champ à explorer pour atteindre des dispositifs parfaitement adaptés à l'ergonomie des patients comme des exosquelettes répondant aux volontés motrices des sujets tétraplégiques. Les compétences synergiques des Instituts Leti (Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information) et List (Laboratoire d'intégration des systèmes et des technologies) du CEA apportent une compétitivité internationale à ces développements.

## Vers des dispositifs plus symbiotiques

Si les implants profonds capturent l'activité neuronale avec la meilleure **résolution**, ils posent le problème de leur intégration chronique dans le cerveau. La fonction des *arrays* (réseaux) **micrométriques** d'électrodes est en effet souvent neutralisée par une gliose cicatricielle[1]. Disposer d'électrodes plus symbiotiques constitue donc un enjeu technologique majeur. De nombreux matériaux issus de la nanoélectronique ont montré leur capacité à améliorer cette interface cerveau-machine comme les **nanotubes de carbone**, le nano-diamant ou les

(1) Gliose cicatricielle : les **cellules gliales** prolifèrent et occupent progressivement la zone endommagée par l'implantation des électrodes pour former une cicatrice.

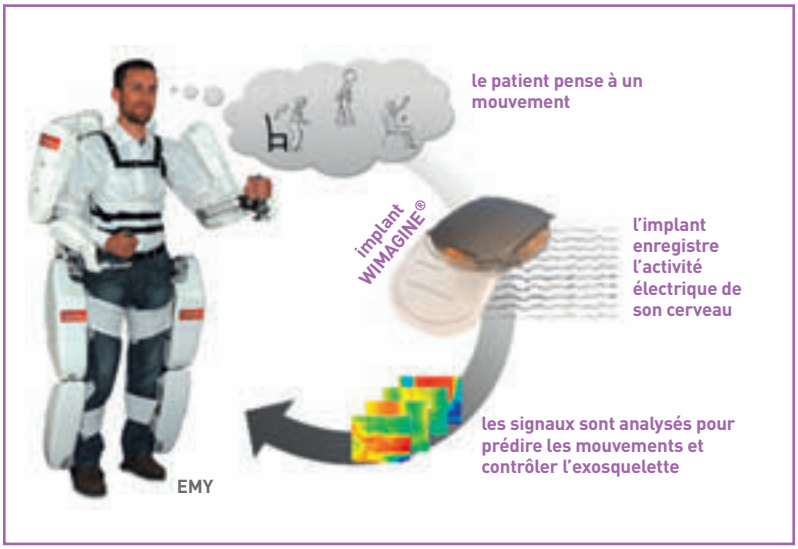
nanofils. La stabilité à long terme de ces dispositifs, leur intégration fonctionnelle persistante, l'absence de dégradation et de libération des matériaux implantés imposent cependant une démarche rigoureuse d'analyse de la biocompatibilité cérébrale et systémique.

La résolution des enregistrements est aussi un enjeu majeur, avec par exemple des travaux récents mettant en œuvre de nouveaux matériaux souples ayant des capacités d'exploration en profondeur inégalées. Les NEMS (*Nano-Electro-Mechanical Systems*), dotés de propriétés d'enregistrement électrophysiologique à très haute résolution, seront des briques technologiques indispensables aux projets actuels de cartographie de la connectomique cérébrale. Des stratégies de *close-loop* (boucle fermée) sensorielle[2] ont été récemment mises au point pour se rapprocher encore plus du mouvement physiologique. Il n'existe cependant pas encore d'implant complet intégrant les électrodes, les algorithmes de décodage et la commande sans fil des effecteurs, l'ensemble embarqué chez le patient. Il faut pour cela mobiliser toutes les capacités de l'électronique, ce qui a été un des éléments moteurs justifiant la création du centre grenoblois Clinatec. Les briques technologiques mises en place pour les interfaces cerveau-machine motrices sont utilisables pour d'autres localisations et d'autres pathologies : application à la parole *via* le pilotage d'un synthétiseur vocal, voire suppléance intégrative de fonctions complexes comme la mémoire.

## Explorer les maladies neurodégénératives

Grâce à leur capacité d'intégration 3D très miniaturisée, les technologies disponibles permettent d'envisager des implants multifonctionnels dotés de propriétés d'enregistrement intégré à haute résolution et de micro-nano-stimulation régulée en *close-loop*. Des dispositifs de micro-injection localisée mettant en œuvre des micro-cathéters et des micropompes, basés sur des technologies piézoélectriques de l'informatique, sont dès à présent développés. Dans le domaine de l'optoélectronique, la miniaturisation des diodes électroluminescentes ouvre la voie à des fonctions embarquées d'imagerie et de stimulation optiques autorisant la délivrance de stimuli lumineux, par exemple infrarouges, à visée neuroprotectrice.

L'implantation de dispositifs miniaturisés au contact du cerveau représente aussi une opportunité inégalée d'explorer la physiopathologie des maladies neurodégénératives, verrou fondamental pour envisager enfin des thérapies curatives pour ces pathologies. Les recherches menées à Clinatec ont montré qu'il est possible de recueillir des micro-explants de cerveau frais au contact des micro-dispositifs de neurostimulation et de les soumettre aux analyses moléculaires les plus approfondies (voir l'illustration p. 68).




Clinatec – U1167

Figure.
Principe des dispositifs d'interface cerveau-machine.

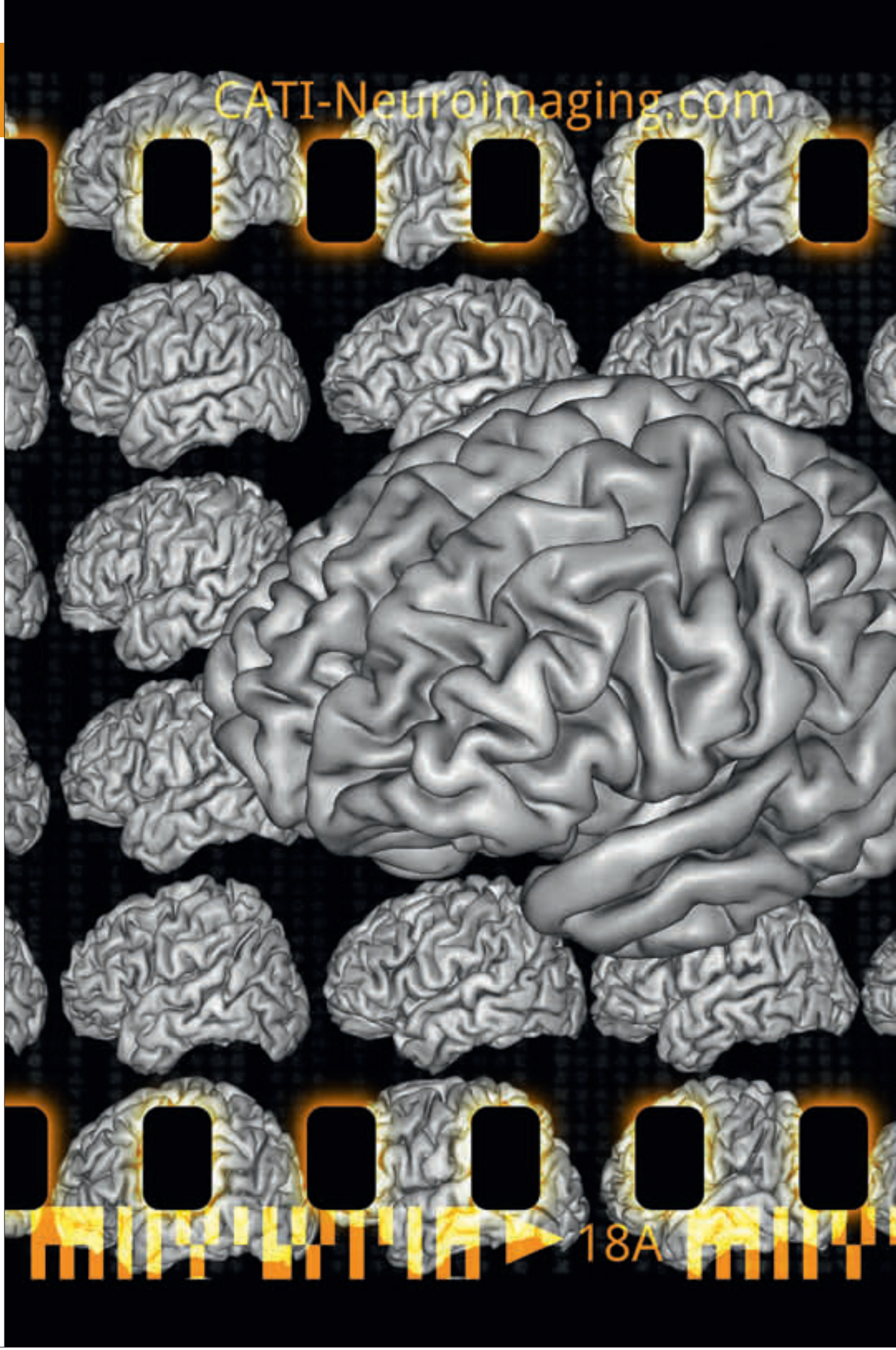
Des méthodes de deuxième génération de capture spatiale, orientée et non lésionnelle – relevant une sorte d'empreinte cérébrale *in situ* – ont ainsi été mises en place en utilisant des micro-nano-technologies. Cette procédure médicale « post-biopsique » constitue une modalité inédite d'exploration neuropathologique du cerveau, cruciale pour définir de nouvelles cibles pour le traitement des maladies neurodégénératives.

## Un enjeu industriel majeur

En conclusion, les micro-nano-technologies issues des technologies de l'informatique et de l'électronique offrent des possibilités inédites d'intervention dans le cerveau, au service des maladies neurodégénératives. Des dispositifs implantés réellement théranostiques voient le jour, permettant la capture des activités cérébrales physiques ou moléculaires, la mise en place de *close-loops* et d'algorithmes embarqués suppléant aux fonctions complexes du cerveau par des effecteurs aujourd'hui moteurs, et peut-être à terme cognitifs. Des stratégies de délivrance et de stimulation localisées viennent compléter cet arsenal thérapeutique définissant bien, à côté des approches médicamenteuses classiques, un secteur à part entière : les micro-nano-systèmes et l'électronique implantés. Plusieurs verrous sociétaux, industriels, réglementaires et organisationnels devront être levés, tels que la mise en place d'une analyse pertinente de la biocompatibilité et de l'opérabilité préclinique imposant des modèles « gros animaux », la définition de protocoles cliniques adaptés pour la preuve de concept, dans des centres dédiés assurant une validation accélérée et sécurisée dans un contexte de multidisciplinarité techno-biomédicale. L'impact sociétal et les problématiques éthiques, comme celle de l'homme amélioré, devront être anticipés. C'est aussi un enjeu industriel majeur.

(2) Selon la théorie de l'Américain Jack A. Adams, l'apprentissage moteur en boucle fermée (*close-loop*) résulte de la congruence de plusieurs processus : une mémoire motrice déclenche un mouvement qui produit un retour sensoriel, laissant une trace dans une autre mémoire. Le retour sensoriel de ce mouvement est comparé avec la trace perceptive accumulée. Toute erreur entre le vrai retour et le retour attendu est détectée et le mouvement est alors corrigé.

> **François Berger**
Clinatec – U1167
Institut Leti (Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information) – Inserm – Université Joseph Fourier – CHU de Grenoble
Direction de la recherche technologique
*CEA Centre de Grenoble*


CATI-Neuroimaging.com
18A

La fouille de données moderne se réalise aujourd'hui sur des bases de plusieurs milliers de cerveaux.

J.-F. Mangin, C. Fischer, D. Rivière et G. Operto

# VI. FAIRE ÉMERGER DES BIOMARQUEURS DES DYSFONCTIONNEMENTS CÉRÉBRAUX

La plupart des pathologies cérébrales et des troubles des apprentissages mettent actuellement en échec la communauté scientifique lorsqu'il s'agit d'avancer une thérapie. Les progrès technologiques considérables accomplis ces dix dernières années dans les domaines de la génétique et de la neuroimagerie ont fait germer de nouveaux espoirs. La communauté internationale s'organise aujourd'hui pour constituer de manière collaborative de gigantesques bases de données sur chacun des dysfonctionnements cérébraux.

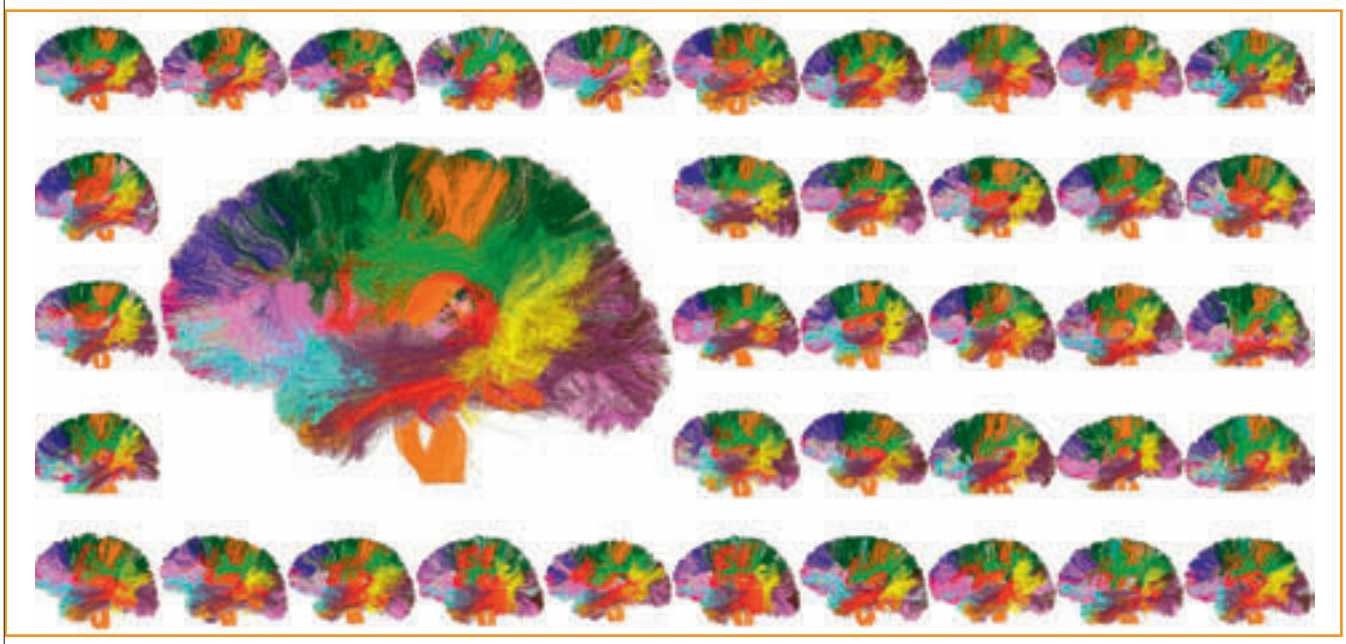
L'effort le plus criant est réalisé dans le cadre de la maladie d'Alzheimer qui affecte très lourdement nos sociétés. Ainsi, un projet réunissant presque 10000 sujets a été mis en place, de façon à identifier les gènes associés au volume de l'hippocampe, une structure cérébrale impliquée dans la mémoire qui s'atrophie très précocement dans la maladie d'Alzheimer. Les liens entre le phénotype cérébral et le génome humain sont à ce jour au centre des préoccupations, mais ils suscitent encore beaucoup de perplexité du fait de la complexité sous-jacente et de l'explosion combinatoire qui résulte de la juxtaposition de ces deux types de données.

Les efforts internationaux actuels s'attachent à déceler des biomarqueurs que seul l'ordinateur est capable de découvrir au sein de ces océans d'informations. De tels biomarqueurs offriraient la possibilité de détecter certaines faiblesses ou la signature d'une pathologie avant les premiers signes cliniques, augmentant ainsi considérablement les chances de succès d'une thérapie préventive. Ces nouveaux biomarqueurs simplifieraient les essais thérapeutiques en permettant de sélectionner des groupes de patients homogènes. La fouille de données est d'ailleurs susceptible de stratifier les populations hétérogènes associées à certains syndromes en groupes de patients homogènes. Le projet le plus ambitieux, lancé en 2013 par le *Human Brain Project*, vise à remettre en question la manière dont se subdivise le spectre des pathologies cérébrales, en combinant l'ensemble des données d'une centaine d'hôpitaux européens.

**> Jean-François Mangin**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Unité analyse et traitement de l'information
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

# La **recherche** sur le **cerveau** sur la piste du ***big data***

**Les données s'accroissent et se multiplient dans le domaine de la recherche sur le cerveau, qui semble elle aussi entrer dans l'ère du *big data*.** L'augmentation du volume des images générées par la neuroimagerie, de la taille des cohortes de patients suivis et du nombre d'analyses sont autant de facteurs à l'origine de cette explosion. À cela s'ajoute le suivi régulier des patients, qui nécessite la mise à jour permanente des analyses.



D. Duclap, P. Guevara, J.-F. Mangin, D. Le Bihan et C. Poupon

L'imagerie de diffusion permet pour la première fois de cartographier la variabilité des grandes voies de communication cérébrales chez des milliers d'individus. Dans les années à venir, il est probable que nous découvrions que certaines pathologies résultent d'anomalies de cette connectivité.

Le monde de la recherche sur le cerveau et ses pathologies semble bien entrer dans l'ère du *big data*, inaugurée par les annonces retentissantes de Google et de ses concurrents. Cette transition est imposée par l'explosion de la taille et de la complexité des données, et par l'importance croissante du suivi longitudinal, c'est-à-dire sur plusieurs années, des patients, qui nécessite une actualisation des analyses au fur et à mesure de la réception de nouvelles données. Ces évolutions évoquent bien le concept de *big data* en référence aux domaines où les données sont volumineuses, présentent une grande variété (de sources, de formats...) et se multiplient rapidement.

## Une explosion du volume des données

En ce qui concerne l'explosion des volumes, la révolution la plus notable tient aux **séquenceurs ADN**. Ils ont progressé d'un facteur 10 000 au cours des dix dernières années, soit 100 fois la loi de Moore, une loi empirique qui décrit l'évolution de la puissance des ordinateurs. Une telle avancée permet désormais d'envisager, quelle que soit l'envergure du projet, la cartographie de l'exome, la partie **codante** du **génome**, voire du génome complet, sur des milliers d'individus. Or un seul génome requiert 1/3 de **téraoctet** pour du stockage des données... Le décalage avec la loi de Moore conduit dès lors les biologistes à s'associer avec les grands centres de calculs de type Calcul haute performance (HPC) usuellement conçus pour les physiciens. C'est d'ailleurs ce qui est actuellement réalisé par l'Institut de génomique de la Direction des sciences du vivant (DSV) du CEA.

La neuroimagerie contribue également, dans une moindre mesure, à l'explosion des données. Un examen IRM conventionnel destiné à une lecture radiologique n'est guère plus volumineux qu'une photographie numérique, bien qu'il soit tridimensionnel. Mais des technologies telles que l'IRM fonctionnelle ou l'IRM de diffusion, dont l'usage s'est généralisé dans le monde de la recherche, génèrent beaucoup plus de données. L'IRM fonctionnelle permet de visualiser les réseaux fonctionnels de notre cerveau, *via* les variations de la consommation d'oxygène au cours du temps, ce qui produit des centaines, voire des milliers, d'images tridimensionnelles pour un seul examen (une image 3D toutes les 2 secondes). L'IRM de diffusion est utilisée quant à elle pour cartographier la connectivité de notre cerveau, en imageant l'**anisotropie** des mouvements aléatoires de l'eau au sein des faisceaux de fibres. Dans ce cas, il s'agit d'images tridimensionnelles gigognes : chaque voxel, l'équivalent tridimensionnel d'un pixel, contient lui-même une image tridimensionnelle de la mobilité de l'eau dans le cube

de cerveau correspondant. Et la tendance n'est pas au ralentissement. Pour accélérer et améliorer le processus de construction des images IRM, les chercheurs ont recours à des antennes parallèles capables de générer jusqu'à une centaine d'images simultanément. Cette technologie devra s'imposer afin de tirer pleinement parti de l'aimant à 11,7 teslas, dont l'installation à NeuroSpin est prévue pour 2015 avec entre autres, comme objectif, de « zoomer », donc d'augmenter la résolution spatiale des images...

## Des cohortes toujours plus larges de patients

À la taille des examens, il faut ajouter le nombre de sujets impliqués dans les études actuelles. Dans le domaine de l'imagerie, il est désormais fréquent de lancer une campagne d'acquisition sur plusieurs milliers de sujets. Cette inflation résulte notamment d'une nouvelle stratégie de recherche qui consiste à acquérir, dans un même temps, des images cérébrales et une cartographie massive du génome. Ces dernières années, dans le cadre du projet européen Imagen relatif aux addictions, NeuroSpin a ainsi centralisé les données obtenues chez 2 000 adolescents dans 7 villes européennes, dont le plateau de Saclay. Sachant que le nombre de sujets usuellement nécessaire pour les études génétiques est de l'ordre de plusieurs dizaines de milliers, pour des raisons de sensibilité, il est facile d'imaginer la suite. L'Allemagne vient par exemple de lancer une cohorte nationale d'imagerie sur 30 000 sujets. De nombreuses initiatives visent à harmoniser les procédures d'acquisition et d'analyse afin de pouvoir combiner les données issues de plusieurs projets (voir l'encadré *Le CATI, un grand instrument pour l'imagerie des cohortes*).

(1) Il y a deux imageurs : l'un a un gradient de champ magnétique de 300 mT/m et l'autre de 100 mT/m. Ce dernier a été utilisé pour les 1 000 sujets. Ces capacités d'intensité de champ magnétique sont inédites chez l'homme. http://www.humanconnectomeproject.org/

## Des données en libre accès

Le coût des projets d'acquisition portant sur plusieurs milliers d'individus atteint rapidement plusieurs dizaines de millions d'euros. Il en résulte une évolution majeure : les agences qui financent ces projets imposent de plus en plus souvent un libre accès aux données pour l'ensemble de la communauté internationale. C'est le cas du *Human Connectome Project*, financé par les *National Institutes of Health* (NIHs) américains, et mettant à disposition des données acquises chez un millier d'individus, à partir d'un imageur hors norme[1] dédié à la cartographie de la connectivité du cerveau humain, un domaine encore méconnu. La stratégie du libre accès démultiplie l'impact de la base de données, justifiant ainsi le coût de son financement. Une organisation internationale, l'*International Neuroinformatics Coordinating Facility* (INCF), accompagne ce mouvement vers les données ouvertes en facilitant les coopérations internationales dans le domaine de la neuroinformatique. Dans le cadre du *Human Brain Project*, essentiellement financé par la communauté européenne, les équipes de NeuroSpin vont porter également un projet capable d'engendrer une base de données très massive : une dizaine de sujets seront invités à participer à une étude d'une dizaine d'années qui visera à réaliser chez eux l'ensemble des protocoles d'IRM fonctionnelle conçus à travers le monde. Ces sujets seront de véritables cosmonautes de la recherche sur le cerveau, qui participeront à son exploration, aux côtés des chercheurs.

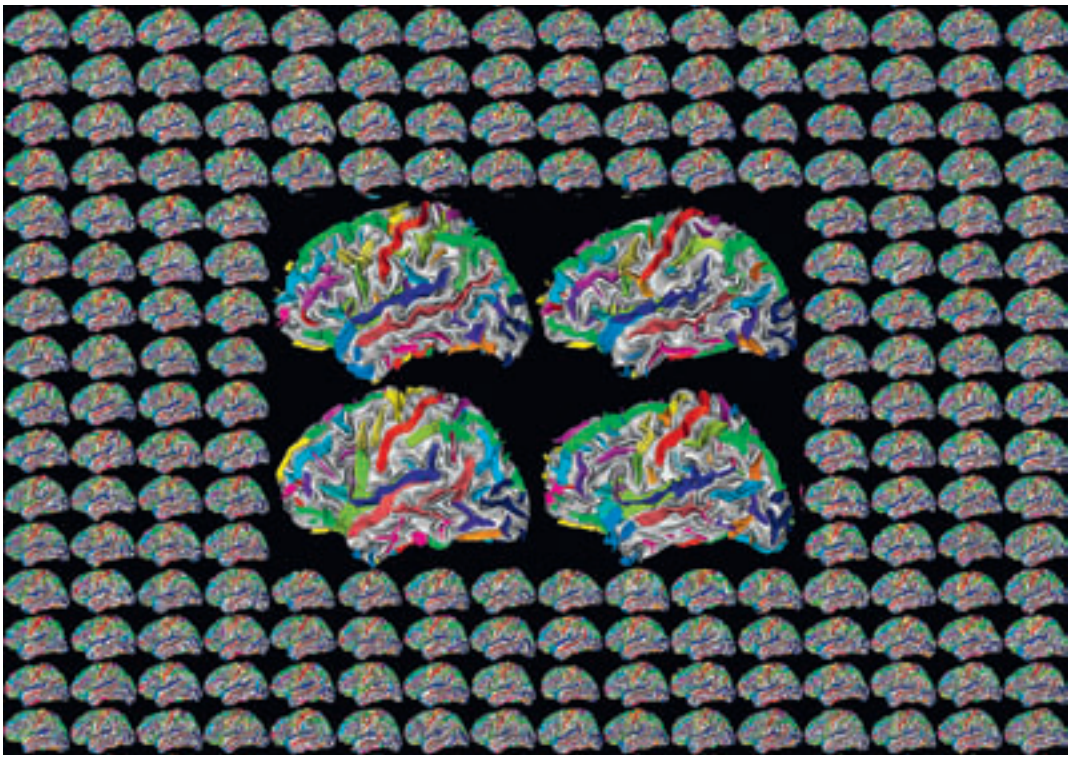
## Une grande diversité des données

La variété des données s'explique par deux facteurs : la complexité du cerveau, fait d'une myriade de structures anatomiques et de réseaux fonctionnels, et la multiplicité des technologies d'acquisition et des logiciels de traitement de l'image. Les outils d'analyse d'images développés au cours des trente dernières années ont par ailleurs atteint un tel degré

## Le CATI, un grand instrument pour l'imagerie des cohortes

Le Centre d'acquisition et de traitement d'images pour la maladie d'Alzheimer (CATI) est né d'un groupe de laboratoires franciliens aux expertises complémentaires : NeuroSpin, le centre d'imagerie IRM en champ intense du CEA, et plusieurs équipes de recherche spécialisées dans la neuroimagerie et les démences, localisées au sein de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris). Après des années de collaborations, ce consortium a reçu une subvention de 9 millions d'euros du plan Alzheimer pour créer une plateforme consacrée au soutien des études de neuroimagerie multicentriques. Cette plateforme s'appuie sur l'ensemble des expertises disponibles sur le territoire français en ce qui concerne l'analyse des images ou l'optimisation des acquisitions. Elle collabore avec les sociétés françaises de radiologie, de neuroradiologie et de médecine nucléaire. L'essence de CATI réside dans la mise en réseau d'une cinquantaine d'imageurs IRM et TEP répartis sur le territoire. Il faut considérer ce réseau comme un grand instrument dédié à l'imagerie des cohortes. Ce réseau d'imageurs fait écho au réseau français des centres mémoires de ressources et de recherche spécialisés dans la recherche sur les démences. Il sera étendu sur les plans français et européen en fonction des besoins des utilisateurs.

Les services proposés par CATI couvrent l'ensemble de la chaîne d'une étude de neuroimagerie multicentrique. Ils concernent plus particulièrement la standardisation des acquisitions IRM, TEP et TESP (Tomographie par émission de simples photons), le transfert sécurisé des données vers une base de données centralisée, le contrôle qualité des données, leur analyse à partir d'un portefeuille d'outils couvrant l'ensemble des modalités d'imagerie, et la fouille de données visant à faire émerger des biomarqueurs. La cible initiale de cette plateforme était les démences, mais elle s'est depuis étendue à des projets de recherche ou des essais thérapeutiques portant sur l'ensemble du spectre des pathologies cérébrales. Elle est aujourd'hui en charge d'une quinzaine d'études multicentriques françaises et d'un essai thérapeutique international. CATI gère le versant imagerie de la cohorte Memento du plan Alzheimer, dont l'objectif est de suivre plus de 2300 sujets recrutés dans les centres mémoires de ressources et de recherche.



G. Operto, C. Fischer, M. Perrot, D. Rivière et J.-F. Mangin

Le **cortex** humain se plisse massivement au cours du dernier trimestre de grossesse, de manière à augmenter sa superficie tout en gardant à notre tête des proportions raisonnables. Les motifs de ces plissements varient énormément d'un individu à l'autre. Il est probable que des événements développementaux anormaux laissent une trace au sein de ces motifs, qu'il devrait être possible de détecter.

de performance qu'il est désormais possible d'envisager la fouille systématique des grandes masses de données évoquées ci-dessus. Grâce à ces outils, on peut indexer le contenu des images en y détectant les diverses structures cérébrales. Néanmoins, les bases de données relationnelles classiques ne permettent pas de gérer simplement la diversité des points de vue au sein des chercheurs en neurosciences, ni leur caractère évolutif. De nouveaux modèles de représentation sont donc en gestation. La puissance de calcul nécessaire aux outils algorithmiques complexes mis en œuvre pour analyser ces masses de données implique l'utilisation du calcul parallèle, à travers des *clusters*(2) de calcul dédiés, et probablement des architectures de type grille(3) ou *cloud*(4), ce que les équipes de NeuroSpin évaluent actuellement dans le cadre du **projet européen NeugridForYou**.

## Des données en perpétuelle évolution

Moins vertigineuse que dans le domaine du web, la vitesse d'évolution des données reste néanmoins très rapide dans le domaine de la neuroimagerie, car le suivi longitudinal des patients est souvent beaucoup plus sensible en termes de diagnostic. Les bases de données ne sont donc plus figées mais évoluent en permanence. C'est ainsi le cas du projet nord-américain *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI), financé à la fois par les NIHs et par l'industrie pharmaceutique, et impliquant un millier de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer dans sa forme précoce ou tardive. Cette base de données, en évolution permanente au fur et à mesure de l'acquisition des données, est utilisée par des centaines de groupes de recherche à travers le monde.

## Découvrir de nouveaux biomarqueurs

Dans un monde où les maladies cérébrales, qu'elles soient neurodégénératives ou psychiatriques, impactent lourdement nos sociétés, le *big data* offre de nouvelles opportunités pour découvrir de nouveaux **biomarqueurs** pour l'inclusion et le suivi des patients dans les essais thérapeutiques. Au cours des dernières années, de nombreux travaux de recherche ont montré que des techniques d'apprentissage par ordinateur(5) permettent de faire émerger des données des motifs cachés inédits, hors de portée pour l'esprit humain, véritables signatures des pathologies. Ces motifs pourraient rendre possible un diagnostic précoce, avant l'apparition des signes cliniques, et augmenter ainsi les chances de succès pour les thérapies. C'est le rôle de l'imagerie dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, où après des échecs répétés des essais thérapeutiques sur les patients à un stade avancé de la maladie, les prochaines tentatives viseront des sujets ne présentant pas encore de symptômes précis, mais dont les images cérébrales seront évocatrices d'une maladie d'Alzheimer.

(2) *Clusters*: ordinateurs parallèles.

(3) Grille: réseau d'ordinateurs parallèles conçu à l'origine pour analyser les données générées par le Cern.

(4) *Cloud*: puissance de calcul générique proposée par des *providers* comme Amazon.

(5) Techniques d'apprentissage par ordinateur: méthodes statistiques permettant à un ordinateur d'apprendre ou de découvrir des formes dans un ensemble de données.

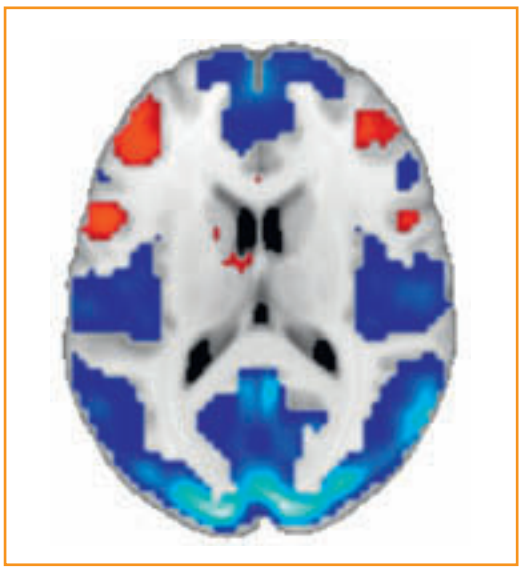
**> Jean-François Mangin**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Unité analyse et traitement de l'information
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

# L'**imagerie**, un lien entre la **génétique** et le **phénotype**

**La gravité des handicaps infligés par les maladies neurodégénératives et psychiatriques ainsi que leur poids sociétal ont justifié le lancement de vastes programmes de recherche scientifique à travers le monde.** Ces programmes visent à comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans ces maladies et à identifier les biomarqueurs permettant de les diagnostiquer et de les prendre en charge au plus tôt. Ils reposent sur les techniques de biologie moléculaire et de neuroimagerie.

Bien avant l'apparition des techniques de biologie moléculaire et de neuroimagerie, des études de liaison sur les familles de personnes malades ont montré la part importante de la génétique dans l'origine des maladies neurodégénératives – comme Parkinson, Alzheimer précoce – ou des syndromes psychiatriques – tels que schizophrénie, autisme, dépression majeure. Dans ces études, le statut de malade ou de contrôle constitue respectivement le phénotype malade ou le phénotype sain.

Ces maladies représentent des enjeux de santé publique qui ont motivé le lancement de nombreux travaux scientifiques. Des expériences de biologie cellulaire sur des modèles animaux, consistant à désactiver les gènes indépendamment les uns des autres, ont permis d'élucider certains des mécanismes biologiques en cause. Elles ont ainsi montré que le risque de développer ces maladies résulte d'interactions multiples et complexes entre gènes et facteurs environnementaux. Cependant, ces expériences ne considèrent qu'un gène à la fois et leurs résultats sont difficilement transposables à l'homme.



Ph. Pinel (Inserm - CEA U992), Y. Schwartz (Inria - CEA/NeuroSpin - Parietal) et V. Frouin (CEA/NeuroSpin)

Les régions activées ou désactivées par une tâche de calcul effectuée par un sujet sont superposées en fausses couleurs sur l'anatomie. Ces régions activées – acquises par IRM fonctionnelle – peuvent être considérées comme phénotypes pour des études d'association génétique.

## Deux outils majeurs d'investigation

Deux outils d'investigation globale ont récemment ouvert de nouvelles perspectives pour la recherche sur les maladies neurodégénératives et psychiatriques : les techniques de neuroimagerie et de biologie moléculaire.

Les techniques de neuroimagerie – par exemple l'IRM – offrent la possibilité d'étudier en entier et *in vivo* le système nerveux central des malades, tant du point de vue anatomique que fonctionnel. En comparant des images obtenues chez des personnes malades avec celles acquises sur les contrôles, des régions présentant des particularités anatomiques ou fonctionnelles chez les malades ont pu être identifiées. Les travaux en cours conduisent ainsi à faire émerger plusieurs biomarqueurs candidats pour les maladies, dont la spécificité reste encore à affiner.

La technologie à haut débit (THD), qui s'est par ailleurs généralisée en biologie moléculaire, apporte des informations complémentaires à celles de la neuroimagerie. Reposant sur la connaissance du génome humain séquencé à la fin des années 90, elle s'appuie sur l'utilisation de puces à ADN et de séquenceurs rapides. Cet outil permet, entre autres, de révéler comment le génome d'un individu diffère de celui d'un autre sur des régions fixes et répertoriées appelées « variants génétiques ». Ces régions, qui représentent moins de 1 % de la totalité du génome, sont variables entre individus : on parle alors du génotype. En comparant les génotypes de groupes de malades à ceux de groupes de contrôles, des variants ou des ensembles de variants potentiels sont repérés par leurs configurations particulières chez les malades. Des gènes de susceptibilité à certaines maladies ont ainsi pu être identifiés grâce à des études « gènes candidats », soit par l'analyse d'un variant à la fois, soit par une approche d'« association génome entier » où est balayé l'état de tous les variants connus du génome.

## Une approche pluridisciplinaire

Les études d'association classiques, comportant simplement le phénotype final et le génotype, nécessitent d'établir des cohortes de malades et de contrôles suffisamment importantes et homogènes pour que le phénotype y soit correctement représenté. En pratique, la constitution de telles cohortes s'avère problématique. D'abord, s'agissant

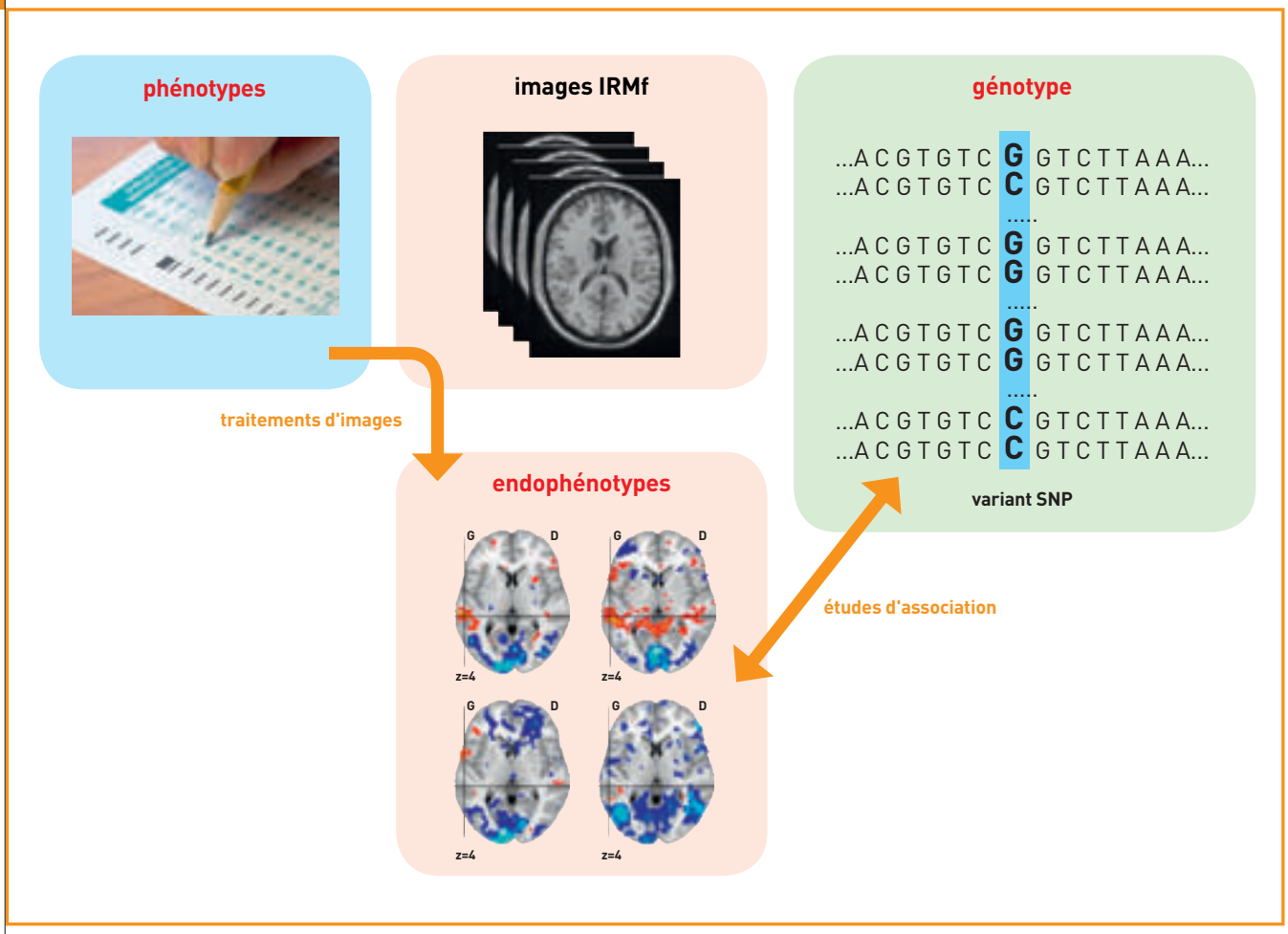



Figure 1.
Données acquises en imagerie-génétique sur des patients et contrôles. Dans cet exemple, les endophénotypes utilisés sont des cartes des régions activées pour une tâche cognitive, obtenues par IRM fonctionnelle (IRMf). Les variants génétiques sont de type polymorphisme de simples nucléotides (SNP).

de maladies comportementales, il est souvent difficile de cerner précisément le syndrome – donc le phénotype – même si les batteries de tests comportementaux s'affinent. Par ailleurs, il n'y a évidemment pas de gènes qui codent directement pour la maladie ou le comportement. Les gènes en cause sont essentiellement impliqués au niveau des mécanismes biologiques sous-jacents.

L'idée au cœur des approches d'« imagerie-génétique » est justement d'étudier, en plus du phénotype global, un phénotype *in vivo* plus proche de la biologie en utilisant le contenu des images elles-mêmes. Les biologistes parlent alors d'endophénotype. En pratique, une étude imagerie-génétique se déroule en trois étapes et s'appuie sur trois types de mesures : les données d'imagerie ou endophénotype, les données du génotype et enfin les données du phénotype issues du dossier clinique ou des tests comportementaux (figure 1).

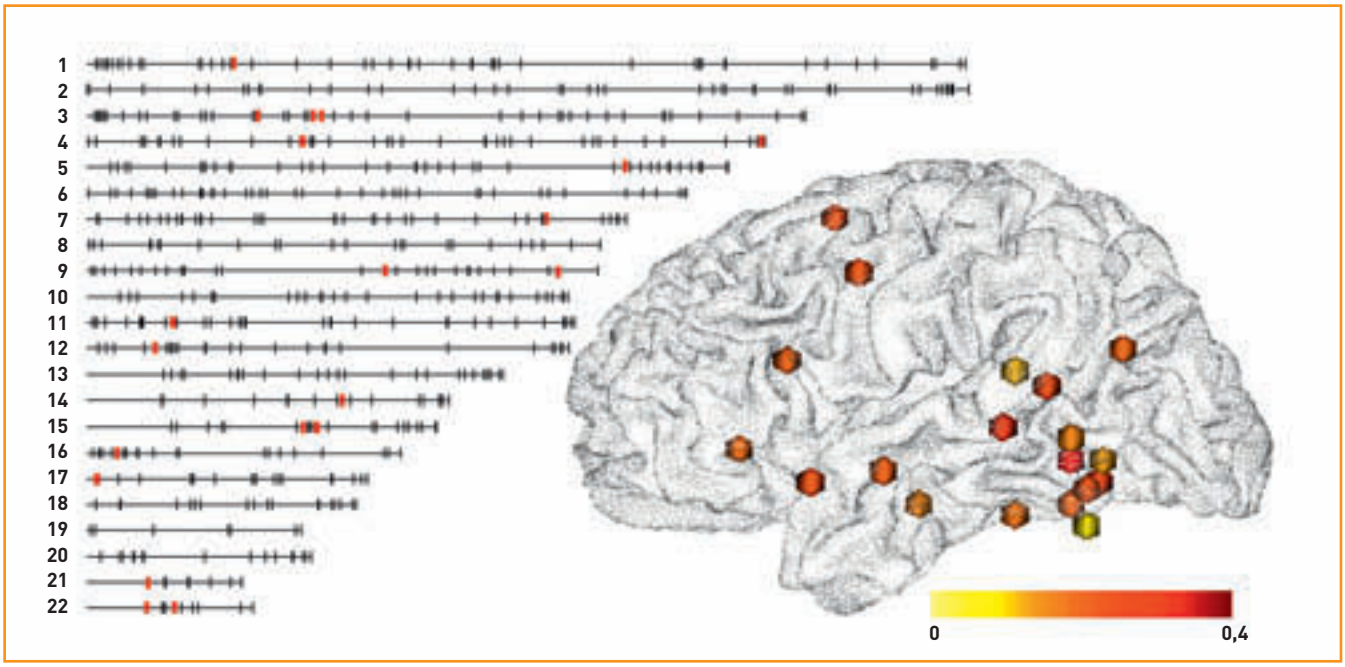
La première étape implique l'endophénotype : les images acquises chez les différents individus sont traitées par analyse d'image afin d'identifier des caractéristiques individuelles fiables, comme la forme et la taille de structures sous-corticales, ou des cartes de densité de matière grise. Dans un deuxième temps, parmi ces caractéristiques ne sont sélectionnées que celles qui distinguent les individus suivant leur phénotype. Enfin, la dernière étape consiste à étudier les associations éventuelles entre ces caractéristiques d'intérêt et les variants génétiques.

## Les promesses de l'imagerie-génétique

Les relais phénotype-endophénotype-génotype offerts par l'imagerie-génétique mettent en évidence les potentialités propres des techniques de neuroimagerie et de génomique. L'IRM fournit des endophénotypes d'intérêt grandissant comme la forme des régions du cortex ou des noyaux gris centraux ou encore comment ces régions sont impliquées fonctionnellement dans l'exécution de tâches motrices ou cognitives. L'IRM offre aussi la possibilité de construire, pour un individu donné, les réseaux d'interaction entre les différentes régions, au niveau anatomique (imagerie de diffusion) ou fonctionnel (imagerie IRMf au repos).

Ces endophénotypes évoluant dans les maladies neurodégénératives, l'imagerie-génétique constitue un outil adapté pour approfondir les connaissances en trouvant des associations génétiques. Utilisée en neurosciences, la neuroimagerie permet aussi d'étudier des phénotypes non pathologiques, comme par exemple pour les scores d'apprentissage de la lecture (figure 2) ; voir l'encadré *Lecture et variant génétique*.

En ce qui concerne la génomique, les nouvelles THD ouvrent la possibilité d'étudier des variants rares




Ph. Pinel (Inserm – CEA U992), E. Le Floch, V. Frouin et E. Duchesnay (CEA/NeuroSpin)

Figure 2.
**Étude exploratoire au niveau génomique des associations entre variants génétiques de type polymorphisme de simples nucléotides (SNPs) et 19 régions différentiellement activées dans une tâche de lecture. Cette étude imagerie-génétique porte sur 100 témoins. L'activation est mesurée par IRM fonctionnelle et le génotype est obtenu par puces à ADN. La méthode développée au sein de l'équipe UNATI (Unité analyse et traitement de l'information)/BrainOmics permet d'isoler un petit nombre de SNPs (en rouge) qui sont associés à l'activation des régions impliquées dans la lecture. On peut étudier à partir de ces résultats les gènes qui contiennent ces SNPs.**

(séquençage complet) d'un individu ou encore la conformation particulière (méthylation) de certaines régions d'ADN de son génome, déterminant le profil d'expression des gènes.

**> Vincent Frouin**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Unité analyse et traitement de l'information
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

## Lecture et variant génétique

L'importance de la génétique dans la lecture a d'abord été suggérée par l'observation récurrente, au sein de mêmes familles, de plusieurs cas de patients souffrant de dyslexie (trouble de l'apprentissage de la lecture). La comparaison des similarités de scores de lecture entre jumeaux monozygotes et dizygotes a ensuite permis d'estimer aux alentours de 50 % la part du facteur génétique dans la variabilité inter-individuelle. Enfin, l'étude génétique des membres de familles de dyslexiques a abouti à l'isolement de quelques régions chromosomiques, plus ou moins étendues, dont le polymorphisme était lié à la pathologie, ainsi qu'à l'identification de gènes candidats.
Il est devenu possible, grâce aux puces à ADN, d'affiner la localisation de ces variations génétiques. Ainsi, des études menées sur plusieurs cohortes indépendantes ont permis d'associer quelques nucléotides du chromosome 6, déjà connus pour moduler l'expression d'un gène impliqué dans la migration neuronale lors du développement embryonnaire (gène *KIAA0319*), au risque de dyslexie. Plus intéressant encore, leur polymorphisme affecte aussi les sujets sains (lecteurs normaux), tant du point de vue de leurs scores comportementaux que du degré de latéralisation de leur lobe temporal au cours de tâches de lecture. Les effets d'autres variants commencent à être identifiés : par exemple, dans le gène d'adhésion cellulaire *CNTNAP2*, affectant la latéralisation et la connectivité de régions du cerveau importantes pour la lecture (régions frontales et temporales), dans son facteur de régulation *FOXP2*, avec un effet plus localisé sur les régions frontales inférieures et les performances syntaxiques de sujets sains, ou encore dans le gène *ROBO1*, impliqué dans l'établissement des connexions inter-hémisphériques, où le polymorphisme modulerait la mémoire phonologique. Bien que l'apprentissage de la lecture fasse intervenir des facteurs éducatifs et culturels, il apparaît donc de plus en plus clairement être aussi influencé par des facteurs génétiques, qui agissent en des points précis de son support biologique.

**> Philippe Pinel**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Inserm U992 – Unité de neuroimagerie cognitive
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

# Variants géniques et vieillissement structurel du cerveau

**L'incidence et la prévalence des maladies liées à l'âge sont en augmentation constante dans nos sociétés et il est donc urgent de disposer de biomarqueurs prédictifs de leur survenue.** Des modifications du volume et de la morphologie de certaines structures cérébrales ont ainsi été corrélées à l'apparition de démences chez le sujet âgé. Les études menées sur de larges cohortes de patients âgés non déments permettent d'approfondir les connaissances et d'identifier les gènes en cause dans ces modifications.

PHOVOIR

Dans un contexte d'allongement de la durée de vie, l'incidence des maladies du vieillissement anormal du cerveau augmente. Or le processus pathologique débute parfois de nombreuses années avant l'apparition des premiers signes de la maladie.

Les données actuelles convergent pour suggérer que les processus pathologiques à l'origine de différentes formes de démence débutent plusieurs années avant que le diagnostic de la pathologie ne soit établi. Chez les sujets âgés sains ne présentant pas de symptômes, il est possible d'extraire plusieurs phénotypes de la structure du cerveau, révélant en partie ces premiers changements infra-cliniques. Ainsi des biomarqueurs du vieillissement structurel cérébral tels que la réduction du volume total du cerveau et du volume de l'hippocampe, de même que les hypersignaux de la substance blanche se sont avérés être de puissants facteurs prédictifs de la démence et de la maladie d'Alzheimer.

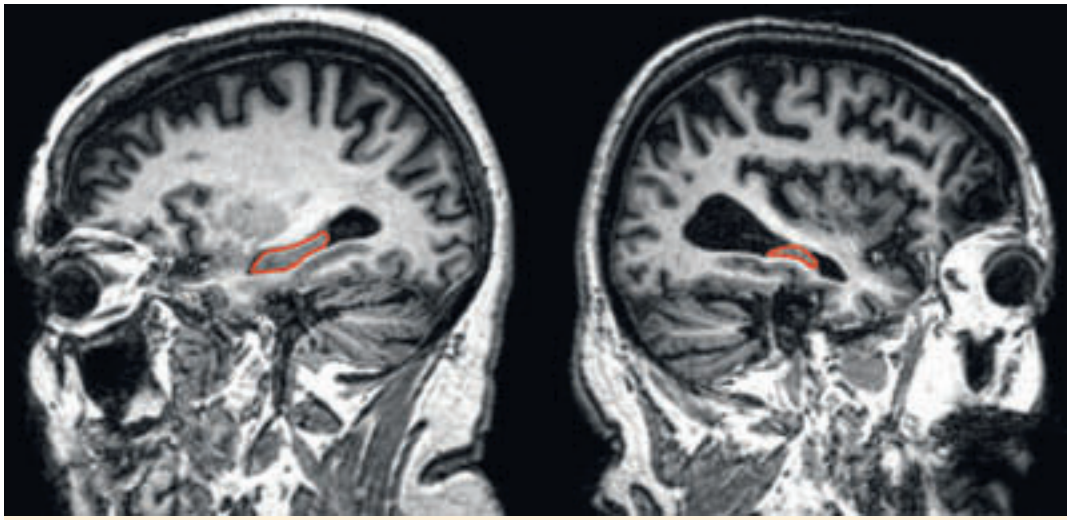
Dans un contexte d'allongement de la durée de vie et d'augmentation de l'incidence et de la prévalence des maladies liées à l'âge, l'identification de facteurs de risque a pris une importance considérable. C'est le cas notamment pour l'identification dans la population générale de variants géniques associés à la fois au vieillissement structurel cérébral et à un risque accru de démence chez les sujets âgés non déments. La découverte de ces variants permet de progresser dans la connaissance des mécanismes moléculaires du vieillissement neuroanatomique, mais également d'identifier précocement, sur la base de leur génotype, certains individus à risque pour un vieillissement pathologique.

## Atrophie de l'hippocampe et gène *ApoE*

Des réductions du volume cérébral et du volume de l'hippocampe apparaissent avec l'âge sous l'effet cumulatif de divers facteurs. L'atrophie de l'hippocampe étant un marqueur biologique reconnu de la maladie d'Alzheimer, il est essentiel de déterminer l'origine, et plus particulièrement les variants géniques, de ce processus afin de décrypter de manière plus précise les mécanismes en cause. Parmi ces variants, l'allèle *epsilon-4* du gène de l'Apolipoprotéine E (*ApoE*$^{epsilon4}$) fait l'objet d'importantes études depuis des années, car il est impliqué dans les processus physiopathologiques du cerveau. Une corrélation a en particulier été établie entre la présence de son iso-forme *epsilon-4*[(1)] et un risque accru de la survenue de la maladie d'Alzheimer à début tardif, parallèlement à la mise en évidence d'un effet délétère de *ApoE*$^{epsilon4}$ sur l'atrophie de l'hippocampe.

À partir d'IRM pondérées en temps de relaxation longitudinal (T1) présentant une résolution millimétrique, et grâce à l'utilisation de procédures automatiques (la *Voxel-Based Morphometry*, VBM) spécifiquement adaptées à l'étude du vieillissement structurel du cerveau des sujets âgés, les chercheurs du Groupe d'imagerie neurofonctionnelle (GIN – UMR5296 CEA – CNRS et Université

(1) L'ApoE, protéine de transport des lipides, existe sous trois iso-formes majeures codées par trois allèles différents (3, 4 et 2).



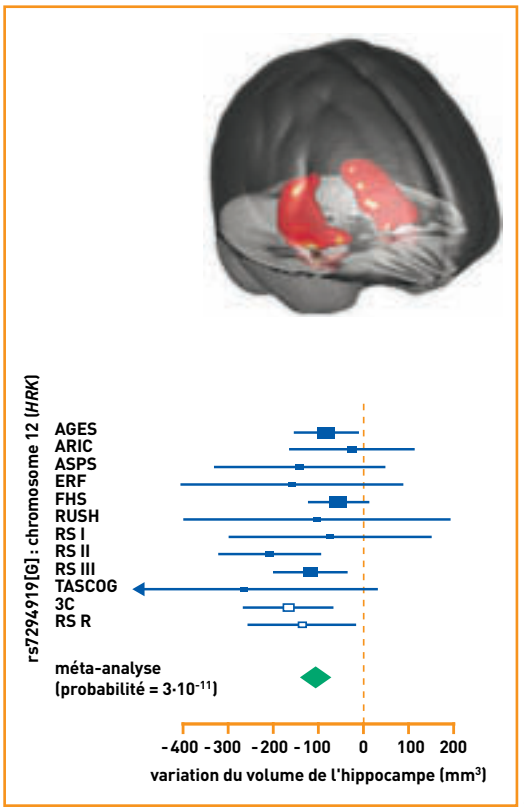
Inserm U1077-Caen/Francis Eustache

sujet sain

patient atteint de la maladie d'Alzheimer

Images par résonance magnétique (IRM) du cerveau d'un sujet âgé sain de 80 ans (à gauche) et du cerveau d'un patient de 81 ans atteint de la maladie d'Alzheimer (à droite). L'hippocampe est repéré en rouge. Il apparaît clairement que le cerveau malade est atrophié. La compréhension fine des mécanismes impliqués dans ce processus, et notamment dans la réduction du volume de l'hippocampe qui est un marqueur biologique de cette pathologie, est donc essentielle.

de Bordeaux) ont mesuré le volume cérébral et le volume de l'hippocampe de manière non invasive, quantitative et reproductible sur de très larges échantillons de population de sujets âgés, à la fois transversalement et longitudinalement, afin d'étudier l'impact de ce variant sur ces phénotypes.




GIN

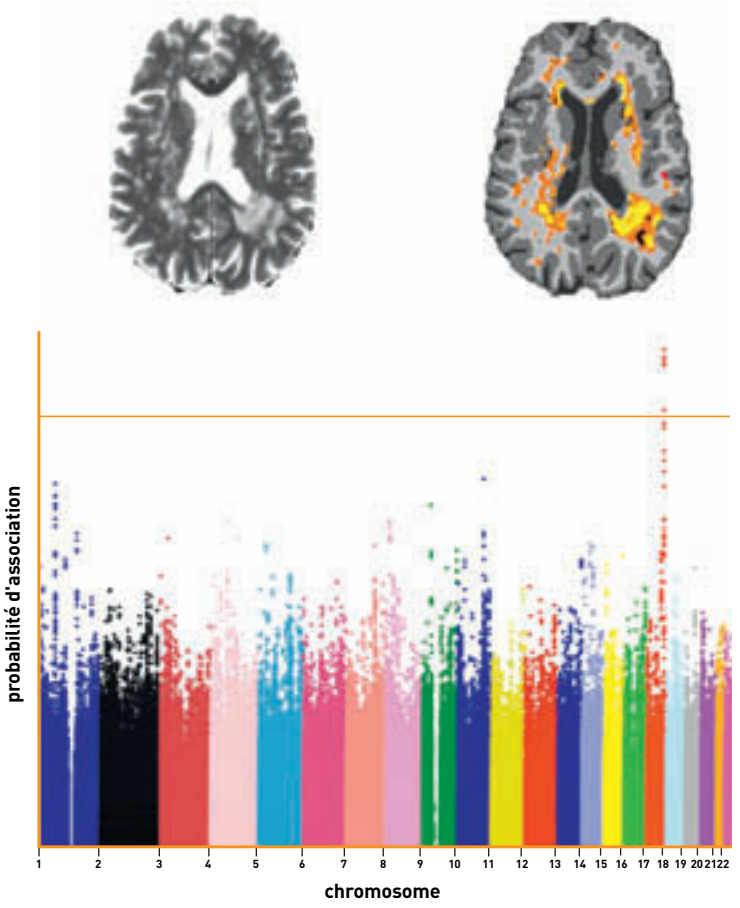
Figure 1.
L'hippocampe (en rouge) est une structure profondément enfouie dans le cerveau. Le GIN a mis au point une méthode d'analyse des images IRM permettant, pour chaque sujet, une estimation automatique de son volume. Le schéma illustre les intervalles de confiance à 95 % d'associations entre le volume de l'hippocampe et un variant génique situé sur le chromosome 12 (gène *HRK*) pour chaque étude de découverte (rectangles bleus) et de réplication (rectangles blancs) du consortium international CHARGE[3]. L'estimation de l'association de la méta-analyse est ici représentée par un losange vert.

Tout d'abord, il a été montré, sur une **cohorte** de 750 sujets sains âgés de 63 à 75 ans issus de l'enquête EVA[2], que des sujets **homozygotes** pour *ApoE*$^{epsilon4}$ présentaient une atrophie hippocampique précoce, prédictive d'un déclin **cognitif** sévère, mesuré 7 ans plus tard. À l'inverse, aucune différence significative n'a été observée entre les sujets **hétérozygotes** et non porteurs de cet allèle. Ces travaux ont été reproduits et étendus sur la cohorte de l'étude 3C[2], qui comprend un sous-échantillon de sujets homozygotes pour *ApoE*$^{epsilon4}$ totalement indépendant de la base EVA. Grâce au suivi longitudinal de ces sujets, il a été possible de mesurer pour chacun d'eux l'évolution du volume de l'hippocampe. Sur un échantillon de 1 186 sujets sains âgés de 65 à 89 ans ayant subi deux IRM à 3,6 années d'intervalle, un taux significativement plus élevé d'atrophie du volume de l'hippocampe a ainsi été mis en évidence chez les sujets homozygotes *ApoE*$^{epsilon4}$ par rapport aux hétérozygotes ou aux non porteurs. Ces résultats montrent une absence d'**effet dose** de l'allèle *ApoE*$^{epsilon4}$ et suggèrent que l'impact d'un seul allèle *epsilon-4* sur les structures cérébrales est considérablement retardé dans le temps (figure 1).

## De nouveaux variants géniques

Plus récemment des **études d'association pangénomique**, n'étudiant pas une maladie mais une région cérébrale cible, ont permis d'identifier plusieurs variants géniques associés à la réduction du volume de l'hippocampe et/ou du volume cérébral. De telles études sont devenues possibles grâce à l'apparition de méthodes de **séquençage** et de **génotypage** à haut débit, et à la mise en place de consortia internationaux d'études épidémiologiques dans lesquelles

(2) Dès 1996, le GIN et l'U360 (A. Alpérovitch) puis l'U708 (C. Tzourio) de l'**Inserm** ont contribué à développer une recherche en neuroimagerie épidémiologique, dans le cadre des cohortes générales EVA et 3 Cités (3C). EVA est une **étude monocentrique** transversale de 844 sujets de plus de 60 ans, recrutés dans la population générale à Nantes, chez lesquels sont étudiés les facteurs de risque du vieillissement artériel et neuroanatomique. 3C est une **étude** longitudinale **multicentrique** (Dijon-Bordeaux-Montpellier) d'une cohorte de plus de 2 500 sujets âgés de 65 ans et plus.




CEA – CNRS – Université Bordeaux Segalen/GIN

Figure 2.
En haut à gauche, coupe de volume IRM pondérée en temps de relaxation transversal (T2) chez un sujet âgé présentant une quantité importante d'hypersignaux de la substance blanche. En haut à droite, résultat de la détection individuelle et automatique des hypersignaux de la substance blanche. En bas, graphe de Manhattan illustrant l'association pangénomique de la charge en hypersignaux de la substance blanche. La probabilité d'association est donnée en fonction de la position de tous les *loci* testés sur l'ensemble du génome. La ligne horizontale indique le seuil significatif pour l'ensemble du génome. Seul un *locus* sur le chromosome 17 présente une association significative avec la charge en hypersignaux de la substance blanche.

les **génomes** et les IRM cérébrales de plusieurs milliers de sujets sont mis en commun. Dans une étude réunissant 9 232 participants âgés de 56 à 84 ans, dont environ 2 000 appartenant à l'étude 3C, les variants associés à la réduction du volume de l'hippocampe concernaient des gènes intervenant dans de nombreux processus incluant l'**apoptose** (*HRK*), le développement embryonnaire (*WIF1*), le **stress oxydatif** (*MSR3B*), l'**ubiquitination** (*FBXW8*), la tolérance au glucose (*DPP4*), ou encore la migration **neuronale** (*ASTN2*). Bien que l'on ne sache pas encore si les ***loci*** détectés influent également sur le déclin cognitif et le risque de démence, cette étude confirme que des facteurs génétiques sont associés à une structure cérébrale, l'hippocampe, impliquée dans les démences et d'une façon beaucoup plus générale dans le vieillissement cérébral.

(3) Le consortium international CHARGE (*Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium*) a été créé pour faciliter l'étude des associations pangénomiques et les possibilités de réplication entre plusieurs grandes cohortes correctement génotypées.

## Les hypersignaux de la substance blanche

Les hypersignaux de la substance blanche sont des rehaussements du signal sur des IRM **pondérées en temps de relaxation transversal (T2)**. Leur morphologie et leur localisation sont variables. Ils apparaissent sous forme de taches ou de bandes plus ou moins étendues, ou encore d'amas confluents (figure 2). On les trouve le plus souvent à proximité des ventricules cérébraux, mais aussi dans la profondeur de la substance blanche, voire au voisinage de la **substance grise**. Suivant le contexte clinique, les hypersignaux de la substance blanche correspondent soit à une destruction locale de **myéline**, soit à un élargissement des espaces périvasculaires. Très fréquents chez l'adulte âgé, où ils ne sont pas nécessairement le témoin d'un processus neuropathologique, ils peuvent cependant être la signature d'une maladie inflammatoire, comme la sclérose en plaques, ou vasculaire (maladie des petits vaisseaux du sujet âgé). Dans ce dernier cas, les hypersignaux de la substance blanche pourraient constituer un biomarqueur du déclin cognitif associé à la maladie vasculaire, prédictif de la survenue d'autres pathologies liées au vieillissement, ou encore être utilisés pour évaluer l'efficacité d'une intervention thérapeutique. Des études de grandes cohortes, dont notamment l'étude 3C, ont été lancées avec l'objectif d'étudier l'histoire naturelle des hypersignaux de la substance blanche et les facteurs associés à leur survenue et à leur évolution. Outre les IRM réalisées sur plusieurs milliers de sujets, cette étude a également permis de recueillir des données biocliniques, psychométriques et génétiques.

Un des objectifs majeurs de cette étude était de rechercher si la présence d'une importante charge en hypersignaux de la substance blanche était ou non associée à la présence de certains variants géniques. Grâce à un logiciel développé par le GIN, la charge en hypersignaux de la substance blanche de chacun des sujets de l'étude 3C a été automatiquement calculée sur chaque IRM et les données obtenues ont été intégrées à celles acquises par les autres membres du consortium international CHARGE[3]. Il a ainsi été possible de découvrir un nouveau ***locus*** sur le **chromosome** 17 au sein duquel 6 variants géniques étaient associés à une charge d'hypersignaux de la substance blanche plus élevée. La découverte de ces nouveaux variants, qui s'ajoutent au variant *ApoE*$^{epsilon4}$, est essentielle, car elle va permettre d'obtenir des informations sur les bases moléculaires d'une surcharge en hypersignaux de la substance blanche, susceptibles de conduire à la mise au point de thérapeutiques, et de mieux identifier des sujets à risque.

> **Fabrice Crivello** et **Bernard Mazoyer**
Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – Groupe d'imagerie neurofonctionnelle (GIN)
Direction des sciences du vivant

UMR5296 CEA – CNRS – Université Bordeaux Segalen
*Bordeaux*

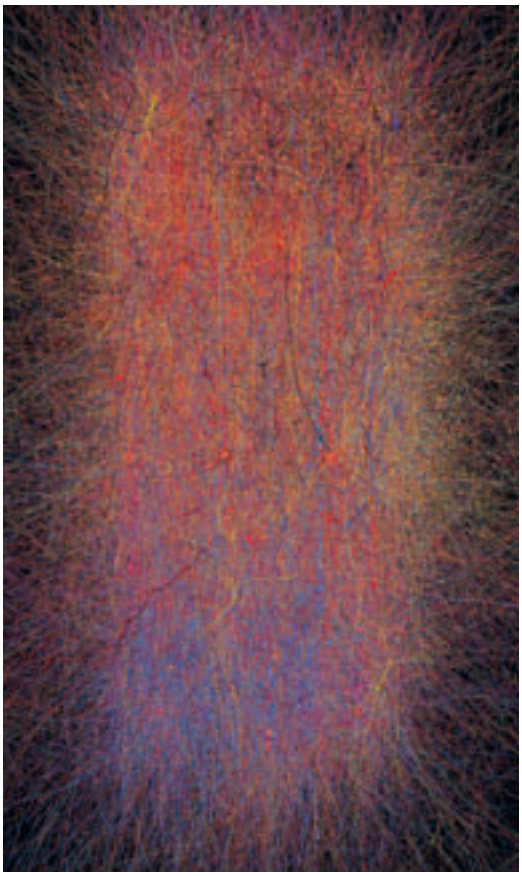
# L'exploration du cerveau **change d'échelle**

**L'exploration scientifique du cerveau entre dans une nouvelle ère. Plusieurs projets internationaux de grande ampleur veulent en effet mettre à profit les progrès de l'imagerie et des technologies de l'information pour comprendre, modéliser et simuler le fonctionnement du cerveau humain, à toutes les échelles.** Différents projets ont été décidés presque simultanément : en Europe le *Human Brain Project*, aux États-Unis le *BRAIN Initiative*, en Chine le *Brainetome*. Outre une importante progression de nos connaissances théoriques, ces grandes initiatives devraient susciter des applications cruciales tant en médecine qu'en informatique et robotique.

En janvier 2013, la Commission européenne désignait officiellement le projet *Human Brain Project* (HBP) comme l'un des deux lauréats du programme européen FET[1] Flagship. Le montant du financement – 1,19 milliard d'euros sur dix ans (2013-2023) – répond à l'ambition de l'objectif : tout simplement modéliser le fonctionnement du cerveau humain... et créer les moyens techniques pour y parvenir. La même année, l'administration Obama lançait l'initiative BRAIN (*Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies*) visant à cartographier l'activité de chaque **neurone** du cerveau humain – en commençant toutefois par les cerveaux, plus simples, de certains animaux modèles. La Chine consacre elle aussi des moyens considérables à son projet *Brainetome* d'exploration et de modélisation du cerveau. L'émergence simultanée de ces initiatives internationales représente un changement d'échelle dans l'exploration de notre « machine à penser ». La compréhension du fonctionnement cérébral, le développement de nouveaux diagnostics et thérapies des maladies cérébrales, mais aussi le traitement de l'information devraient progresser à pas de géant.

## Des projets ambitieux

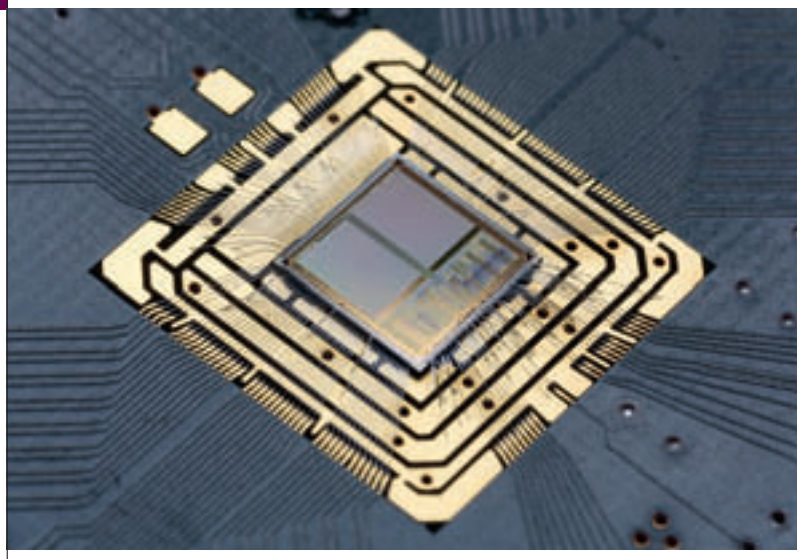
Ces projets ont en commun d'associer les meilleurs spécialistes en sciences **cognitives**, neurosciences, biologie moléculaire, médecine, physique, mathématiques, informatique et éthique. Une approche interdisciplinaire indispensable car le cerveau est aujourd'hui décrit à différents niveaux – **génétique** (plus d'un tiers de nos **gènes** y sont exprimés), **synaptique** (rôle des **neurotransmetteurs**), cellulaire (avec notamment l'organisation du neurone, l'une des plus complexes cellules humaines) – et à différentes échelles anatomiques (microcircuits constitués de réseaux de neurones, macrocircuits correspondant aux régions et zones cérébrales)... Chacun de ces aspects, étudié par une communauté scientifique propre, engendre une quantité phénoménale de données, de théories et d'algorithmes. D'où l'objectif fondateur de ces projets regroupant plusieurs dizaines voire centaines de laboratoires : rassembler ces informations de natures diverses et les intégrer dans des bases de données et des modèles fonctionnels. À l'aide de ces derniers, les chercheurs simuleront dans tous leurs détails biologiques les processus mis en œuvre par le cerveau humain pour traiter l'information, apprendre, ressentir, réparer les dommages cellulaires, etc. Le degré de complexité de telles modélisations suppose la création de logiciels spécifiques et le recours à des supercalculateurs, associant un important volet mathématique et informatique. De plus, étant donné les problématiques abordées, la réflexion éthique fait partie intégrante des projets.



EPFL/Blue Brain Project

Modélisation d'une colonne corticale montrant la complexité du réseau neuronal. Outre son agencement en couches horizontales, le cortex humain est organisé en unités fonctionnelles verticales appelées colonnes corticales. Les neurones d'une colonne répondent à une même modalité de stimulation.

(1) *Future and Emerging Technologies* – technologies futures et émergentes. L'autre lauréat est le programme Graphène.



Heidelberg University, Germany

Puce neuromorphique développée à l'Université de Heidelberg en Allemagne par l'équipe de Karlheinz Meier, co-directeur du projet HBP. Elle simule 384 neurones, 100 000 synapses et traite des informations en temps réel 100 000 fois plus rapidement que le cerveau humain.

## Le «*google-map*» du cerveau

Si on prend l'exemple du HBP, le projet va s'appuyer sur des équipements répartis entre six plateformes. La *plateforme de simulation cérébrale* fera tourner à grande vitesse les différents modèles de fonctionnement cérébral. L'objectif de la *plateforme neuromorphique* est de « traduire », de matérialiser ces modèles sous la forme de puces électroniques ultrarapides, dites neuromorphiques, qui simulent les neurones et leurs connexions. Grâce à elles, il sera possible de créer des modèles réalistes à différentes échelles. Par exemple, un laboratoire désirant tester un nouveau médicament optera pour une simulation à l'échelle des neurotransmetteurs. Ouverte à tous les pays, y compris ceux qui ne sont pas membres d'HBP, la *plateforme neuroinformatique* construira des bases de données regroupant toutes les connaissances sur le cerveau. L'enjeu est de comprendre les cartes **corticales** et le **code neural** associé à chacune d'elles. Cette plateforme pourrait devenir une sorte de «*google-map*» du cerveau, offrant la possibilité de zoomer et de recueillir des données quantitatives à différentes échelles.

## Haute performance et basse consommation

La *plateforme de calcul informatique* « *haute performance* » proposera de grands calculateurs pour la simulation cérébrale. Il est notamment prévu de développer d'ici dix ans un supercalculateur capable d'atteindre des vitesses « *exascales* »(2), requises pour certaines simulations. Comme son nom l'indique, la *plateforme d'informatique médicale* rassemblera les données cliniques sur le cerveau humain et leur appliquera des algorithmes d'« extraction de connaissances à partir de données » (ECD), de façon à redessiner le paysage des pathologies cérébrales. Le but escompté est de faire émerger des groupes de patients homogènes correspondant à une nouvelle définition des maladies s'appuyant sur des ensembles de **marqueurs biologiques**. Ce volet du projet sera très largement fondé sur l'imagerie cérébrale. Afin d'exploiter les bases de données les plus grandes possible, les hôpitaux seront incités à partager les leurs de façon totalement anonyme. Enfin, le but de la *plateforme de neurorobotique* est de mettre en application dans des robots les connaissances obtenues sur le cerveau humain. En particulier, un objectif clé pour les puces neuromorphiques est de réaliser des calculs en n'utilisant que très peu d'énergie, à l'instar du cerveau. Ce dernier ne consomme en effet que 20 watts pour effectuer bien davantage d'opérations qu'un superordinateur engloutissant 20 mégawatts !

(2) À l'échelle de l'exa, préfixe du système international d'unités qui représente $10^{18}$. La vitesse du calcul sera de l'ordre du milliard de milliards d'opérations par seconde.

## La participation française

Le CEA, l'**Inserm**, le **CNRS**, l'**Inria** ainsi que l'**Institut Pasteur**, le **Collège de France** et l'Université Victor Segalen Bordeaux II participent au HBP avec notamment la coordination de trois des axes du projet dans la première phase : la théorie des réseaux neuronaux (Alain Destexhe, CNRS), les aspects éthiques (Jean-Pierre Changeux, Collège de France, Institut Pasteur) et les neurosciences cognitives (Stanislas Dehaene, Collège de France, Inserm, CEA). Une seconde étape du projet, d'ores et déjà en préparation, démarrera en 2017.

## Un nouvel Institut

La récente création de l'Institut européen des neurosciences théoriques (EITN), installé en Région parisienne en raison de la forte communauté théorique et mathématique locale, fait partie du HBP. Destiné à devenir un carrefour des différents courants théoriques de la dynamique du cerveau, de l'émergence de la conscience et des processus cognitifs, cet institut remplira un rôle essentiel dans la recherche des mécanismes du codage neuronal, basée tant sur les données expérimentales et les simulations numériques que sur l'implantation de ces mécanismes dans les circuits neuromorphiques. Actuellement hébergé à l'Institut de la vision, à Paris, il s'installera à terme dans le bâtiment de l'Institut des neurosciences Paris-Saclay, sur le site du CEA.

En favorisant un processus continu d'intégration interdisciplinaire et d'itération, le HBP et les autres grandes initiatives internationales devraient ouvrir la voie à une compréhension unifiée des mécanismes et des principes de fonctionnement du cerveau. De leur modélisation naîtront sans doute de nouveaux outils pour le diagnostic et le traitement, en particulier pharmacologique, de certaines maladies neurologiques ou psychiatriques, ainsi que d'innovantes technologies prothétiques d'assistance à des handicapés. Dans un tout autre domaine, la meilleure connaissance des modes opératoires du cerveau devrait avoir des retombées en informatique et en robotique, inspirant notamment la conception de futurs ordinateurs.

> **Anne Flüry-Hérard**[1]
et **Jean-François Mangin**[2]
[1]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – Dir
CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot
Direction des sciences du vivant
*Orsay*

[2]Institut d'imagerie biomédicale (I2BM) – NeuroSpin
Unité analyse et traitement de l'information
Direction des sciences du vivant
*CEA Centre de Saclay*

# **Institutions** et **organismes :** qui fait quoi ?

(seuls apparaissent dans cette liste des institutions, organismes et projets mentionnés dans les articles)

**Aalto University :** université d'Helsinki (Finlande) proposant des études de technologie et sciences de l'ingénieur, de commerce et d'économie, d'art, d'architecture et de *design*. Créée en 2010, elle regroupe six écoles supérieures et plusieurs unités et instituts. Elle développe en particulier son expertise en ingénierie biomédicale et en sciences computationnelles.

**AFM-Téléthon (Association française contre les myopathies) :** association ayant principalement pour but de financer, à l'aide de dons obtenus lors d'un « marathon télévisuel », des projets de recherche sur les maladies génétiques rares, dont les maladies génétiques neurodégénératives.

**AIM (Association Institut de myologie) :** créé en 1996 par l'AFM-Téléthon, cet institut a pour objectif de favoriser l'existence et la reconnaissance de la myologie. C'est un centre de référence pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi des maladies neuromusculaires. C'est aussi une plateforme de recherche clinique appliquée et fondamentale et un centre de formation et de diffusion de la myologie.

**AP-HP (Assistance publique-Hôpitaux de Paris) :** ce Centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Île-de-France est le premier CHU d'Europe. Avec 37 hôpitaux réunis en 12 groupes hospitaliers et une fédération du polyhandicap, l'AP-HP propose des soins et des modes de prise en charge adaptés aux besoins de santé de proximité. Elle met également toute son expertise et ses capacités d'innovation au service des patients atteints de pathologies complexes.

**ATGC :** plateforme bioinformatique, centrée sur Montpellier (Hérault), appartenant au réseau ReNaBi-GS (Réseau national de plateformes bioinformatiques-Grand Sud) et réunissant six laboratoires du sud de la France qui travaillent sur la phylogénétique, la génétique des populations, l'évolution moléculaire, la dynamique du génome, la génomique comparative et fonctionnelle et l'analyse du transcriptome.

**Ceregene :** entreprise de bioingénierie de San Diego (Californie, États-Unis) spécialisée dans le traitement des maladies de Parkinson et d'Alzheimer (en utilisant simultanément la thérapie génique – vecteurs viraux AAV-2 – et les facteurs neurotrophiques).

**Clinatec :** plateforme multimodale de recherche technologique translationnelle, regroupant des médecins, des biologistes et des technologues, destinée à la validation de stratégies innovantes issues des micro-nano-technologies et de l'électronique. Développée par le CEA/Leti en partenariat avec le CHU de Grenoble, l'Université Joseph Fourier et l'Inserm, cette structure répond à des besoins médicaux majeurs dans le domaine du cancer, des maladies neurodégénératives et du handicap.

**CNRS (Centre national de la recherche scientifique) :** établissement public à caractère scientifique et technologique exerçant son activité dans tous les domaines de la recherche. Le CNRS consacre deux commissions interdisciplinaires aux neurosciences : « Santé et Société » et « Cognition, langage, traitement de l'information, systèmes naturels et artificiels ». Deux domaines, liés à l'analyse de la complexité du système nerveux, en tirent profit : la neuroinformatique et la modélisation. Par ailleurs au plan physiopathologique, l'interdisciplinarité ouvre des perspectives thérapeutiques en neuropsychiatrie par la définition de stratégies innovantes à la fois d'ordre pharmacologique mais aussi, plus futuristes, s'appuyant sur de nouveaux systèmes de suppléance : robotique, nanotechnologies, microstimulations.

**Collège de France :** fondé en 1530 par François 1er, le Collège de France est un établissement public d'enseignement supérieur unique en France et sans équivalent à l'étranger. Il est à la fois un lieu de recherche et celui de son enseignement. Aujourd'hui, 57 professeurs couvrent un vaste ensemble de domaines allant des mathématiques à l'étude des grandes civilisations en passant par la physique, la chimie, la biologie et la médecine… La Chaire de Psychologie cognitive expérimentale, nouvellement créée, est occupée par Stanislas Dehaene (CEA/NeuroSpin). Elle est dédiée à l'étude de l'impact sur le cerveau de l'apprentissage des symboles écrits (nombres, mots), ainsi qu'à celle de la conscience.

**Ernst Strüngmann Institute :** institut situé à Francfort (Allemagne) et dédié aux neurosciences en coopération avec la Société Max Planck. Cet institut privé s'est donné pour mission de produire une recherche fondamentale de qualité sur le cerveau. Cette recherche est focalisée sur la contribution des différentes parties du cerveau au comportement humain.

**Euro-BioImaging :** infrastructure paneuropéenne faisant partie des dix projets de Sciences biologiques et médicales inclus dans le plan du Forum stratégique européen sur les infrastructures de recherche (ESFRI). Elle vise à réunir les principaux domaines de l'imagerie biologique et médicale. Donnant accès à une formation sur les technologies de l'imagerie, à un partage des meilleures pratiques et d'une base de données d'images biologiques, Euro-BioImaging est un outil permettant de piloter l'innovation européenne en imagerie biologique et médicale.

**Généthon :** organisme créé en 1990 par l'Association française contre les myopathies (AFM-Téléthon) et le Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH). Initialement fondé pour mettre au point les outils indispensables à la compréhension des maladies génétiques, Généthon contribue aujourd'hui au développement des thérapies géniques pour les maladies rares.

**GIN (Groupe d'imagerie neurofonctionnelle) :** fondé en 1989 par un groupe de chercheurs du CEA/SHFJ, le GIN est devenu pionnier en France dans le développement de la tomographie par émission de positons (TEP) et son utilisation pour étudier les bases neurales de la cognition. Il a acquis au fil du temps un savoir-faire pour toutes les techniques d'imagerie fonctionnelle (TEP, IRM, EEG, MEG). Devenu en 2000 une Unité mixte de recherche CEA - CNRS de l'Université de Caen (Calvados) Basse-Normandie, il a rejoint en 2011 l'Université de Bordeaux (Gironde). Le GIN étudie notamment des phénomènes clés de l'organisation du cerveau humain, en s'appuyant sur la construction et/ou l'analyse de larges bases de données multimodales combinant des mesures psychométriques, neuroatomiques, neurofonctionnelles et génétiques.

**ICM (Institut du cerveau et de la moelle épinière) :** fondation privée reconnue d'utilité publique, implantée dans l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière, spécialisée dans le domaine des maladies du système nerveux (voir Institut hospitalo-universitaire de neurosciences translationnelles de la Pitié Salpêtrière).

**INESC-MN (Instituto de engenharia de sistemas e computadores para os microsistemas & nanotecnologias – Institut d'ingénierie de systèmes et d'informatique pour les microsystèmes et nanotechnologies) :** institut privé de recherche et développement à but non lucratif situé à Lisbonne (Portugal) spécialisé dans les micro-nano-technologies ainsi que dans leurs applications à l'électronique et à l'instrumentation médicale et biomédicale.

**Inria (Institut de recherche en informatique et en automatique) :** établissement public à caractère scientifique et technologique fondé en 1967. L'Inria est composé de huit centres et a pour mission de produire une recherche d'excellence dans les champs informatiques et mathématiques des sciences du numérique et de garantir l'impact de cette recherche. Le centre Inria Saclay Île-de-France oriente ses recherches dans trois directions : la sécurité et la fiabilité des logiciels, le calcul haute performance et enfin la modélisation, la simulation et l'optimisation de systèmes dynamiques complexes. Ce dernier thème a des applications dans le traitement des images médicales et la compréhension du fonctionnement du cerveau.

**Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) :** établissement public à caractère scientifique et technologique placé sous la double tutelle du ministère des Affaires sociales et de la Santé et du ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Seul organisme public de recherche français entièrement dédié à la santé humaine, l'Inserm s'est vu confier, en 2008, la responsabilité d'assurer la coordination stratégique et opérationnelle de la recherche biomédicale. Il assure une recherche translationnelle, du laboratoire au lit du patient. L'expertise et la veille scientifique font également partie de ses missions officielles. Dix instituts thématiques multi-organismes (ITMO) placés sous l'autorité de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

(Aviesan) [créée par l'Inserm, le CNRS, le CEA, l'Inra, l'Inria, l'IRD, la Conférence des présidents d'université et l'Institut Pasteur] ont ainsi été constitués avec des objectifs clairement définis.

**Institut hospitalo-universitaire de neurosciences translationnelles de la Pitié Salpêtrière :** l'IHU-A-ICM est une fondation de coopération scientifique regroupant les expertises scientifiques et médicales de quatre partenaires publics (AP-HP, CNRS, Inserm, Université Pierre et Marie Curie) et privés. Sa mission consiste à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques afin d'améliorer la prise en charge et de ralentir ou réparer les lésions des maladies du système nerveux. Son activité de recherche est regroupée à l'ICM qui offre un environnement unique associant des plateformes technologiques, un espace d'accueil industriel et un centre d'investigation clinique.

**Institut Pasteur :** fondation française privée à but non lucratif qui se consacre à l'étude de la biologie, des microorganismes, des maladies et des vaccins. Créé en 1887 par Louis Pasteur, cet organisme était initialement dédié au traitement de la rage, à la recherche sur les maladies infectieuses et à l'enseignement. Aujourd'hui devenu une référence internationale en matière de maladies infectieuses, l'Institut Pasteur a élargi ses domaines d'activité aux neurosciences, à la biologie du développement, aux cellules souches, à la génétique et à la génomique.

**I-Stem (Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogénétiques) :** créé en 2005 dans le cadre d'une collaboration entre l'Inserm et l'AFM-Téléthon, cet institut est spécialisé dans la recherche et le développement portant sur les cellules souches pluripotentes humaines d'origine embryonnaire ou obtenues par reprogrammation génétique. I-Stem fait partie de l'Institut des biothérapies des maladies rares, qui regroupe à ce jour les quatre centres de recherche et développement directement financés par l'AFM-Téléthon.

**MIRCen (*Molecular Imaging Research Center*) :** infrastructure de recherche dédiée au développement de méthodes translationnelles et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de biothérapies, principalement dans le domaine des maladies neurodégénératives, mais aussi des maladies infectieuses et cardiaques. Implantée sur le centre CEA de Fontenay-aux-Roses (Hauts-de-Seine), cette infrastructure est un centre de recherche commun entre le CEA et l'Inserm. Le CNRS apporte également une contribution essentielle par une Unité mixte de recherche. MIRCen entretient de longue date une collaboration étroite et fructueuse avec les hôpitaux Henri Mondor (Créteil, Val-de-Marne) et la Pitié Salpêtrière (Paris). Cette installation est constituée d'un ensemble de plateformes consacrées au développement de modèles animaux représentatifs de pathologies humaines utilisés pour concevoir des thérapies innovantes. MIRCen est fortement impliqué dans les infrastructures nationales en biologie santé « NeurATRIS » et « *France Life Imaging* » qui s'inscrivent dans la perspective des grandes infrastructures européennes.

**NeuroSpin :** centre de neuroimagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire en champ intense mis en place en 2007 sur le centre CEA de Saclay (Essonne), NeuroSpin exploite de grands instruments d'imagerie IRM produisant des champs magnétiques de 3 T, 7 T, 11,7 T (en 2015) et 17,2 T (études sur petits animaux) ainsi qu'un dispositif MEG. Cette infrastructure de recherche rassemble en un même lieu des méthodologistes de l'imagerie et du traitement du signal et des neurobiologistes afin de permettre une meilleure compréhension du fonctionnement du cerveau normal et pathologique. NeuroSpin participe notamment à l'échelle nationale au projet « Neurosciences et interface physique-médecine », aux infrastructures en biologie santé « *France Life Imaging* » et « NeurATRIS » qui s'inscrivent dans la perspective des grandes infrastructures européennes, et au *Human Brain Project*, dont l'objectif est de modéliser le cerveau humain.

**NeuroStemCell :** mis en place par la Commission européenne (7e programme-cadre de recherche et développement technologique), ce consortium de recherche a pour objectif le développement de thérapies faisant appel aux cellules souches pour les maladies de Parkinson et de Huntington. Il regroupe des partenaires, dont le CEA et l'Inserm, de 6 pays européens et des États-Unis.

**Plan Alzheimer :** plan gouvernemental sur cinq ans, mis en place en 2008, ayant pour objectif d'organiser et de fédérer la prise en charge globale autour et pour le bénéfice de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer ainsi que de ses aidants. Des moyens spécifiques ont été mis en œuvre en s'appuyant sur 44 mesures concrètes réparties selon trois axes : « améliorer la qualité de vie des malades et des aidants », « connaître pour agir » et « se mobiliser pour un enjeu de société ». Un rapport d'évaluation de ce plan a été publié en juin 2013 et sa prolongation annoncée en septembre 2013.

**Programme d'investissements d'avenir (PIA) :** financé par le grand emprunt national lancé en 2010 sur les marchés financiers et doté de 35 milliards d'euros, il vise à moderniser et renforcer la compétitivité de la France, en favorisant l'investissement et l'innovation dans cinq secteurs prioritaires : l'enseignement supérieur et la formation, la recherche, les filières industrielles et les PME, le développement durable et le numérique.

**Projet européen Imagen :** projet de recherche, mis en place par la Commission européenne en 2002 (6e programme-cadre de recherche et développement technologique), ayant pour objet les comportements à risque des adolescents. Il est coordonné par l'*Institute of Psychiatry King's College London* (Grande-Bretagne). Dix-sept organismes, dont le CEA et l'Inserm, de 5 pays y participent. Les travaux mis en œuvre portent sur des études de comportement, des témoignages, l'utilisation de la neuroimagerie et l'analyse génétique.

**Projet européen NeugridForYou :** projet mis en place par la Commission européenne (7e programme-cadre de recherche et développement technologique) et financé par sa direction générale, ayant pour objectif d'étendre et d'améliorer l'utilisation par les chercheurs du portail web Neurogrid. Dédié à la recherche sur les maladies neurodégénératives, Neurogrid met à la disposition des chercheurs des archives d'imagerie IRM, des algorithmes d'analyse et des outils statistiques.

**Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) :** créé en 1958 par le CEA afin de développer la médecine nucléaire, c'est aujourd'hui un centre d'imagerie moléculaire et fonctionnelle non invasive dédié à la recherche préclinique et clinique. Situé à Orsay (Essonne), il regroupe des équipes mixtes CEA-CNRS et CEA-Inserm. Avec ses équipes spécialistes en méthodologie et en traitement d'images TEP et IRM, le SHFJ propose une approche multimodale en imagerie biomédicale dans les domaines de la neurologie, la psychiatrie et l'oncologie. Un volet important est consacré au développement et à la validation de biomarqueurs d'imagerie. Le SHFJ a également une activité hospitalière en étant le service de médecine nucléaire du centre hospitalier d'Orsay.

**TRANSEURO :** mis en place par la Commission européenne (7e programme-cadre de recherche et développement technologique), TRANSEURO est un consortium de recherche ayant pour principal objectif de développer un traitement efficace et sûr de la maladie de Parkinson à partir de cellules fœtales. Il réunit des experts internationaux incluant des cliniciens, des scientifiques, des partenaires industriels, des éthiciens et des représentants de patients.

**UNIC-CNRS (Unité de neurosciences, information et complexité) :** située à Gif-sur-Yvette (Essonne), c'est une des quatre unités composant l'Institut de neurobiologie Alfred Fessard (INAF). Elle met en œuvre une approche pluridisciplinaire de la complexité dans les systèmes biologiques. Elle étudie notamment la complexité du néocortex au cours de la perception sensorielle tout au long de son développement.

**Unité 1000 :** unité mixte CEA-Inserm menant ses recherches sur les plateformes du CEA/SHFJ et de l'Hôpital Necker (Paris). Elle intègre deux antennes, l'une dans le Service de radiopédiatrie de l'Hôpital Necker et l'autre dans la Maison de Solenn, maison des adolescents, à l'Hôpital Cochin (Paris). L'un de ses axes de recherche concerne la caractérisation clinique, anatomique et fonctionnelle d'affections psychiatriques (autisme, schizophrénie, addictions) et leurs liens avec le développement cérébral. L'autre porte sur l'identification des sites d'action cérébraux de médicaments ou de drogues psychotropes et le suivi des effets du traitement.

# Glossaire

## A

**acide aminé :** molécule organique contenant un groupement amine (–$NH_2$) et un groupement carboxyle (–COOH). Vingt acides aminés différents, dont l'enchaînement est codé par l'**ADN**, entrent dans la composition des **protéines**.

**acide nucléique :** **polymère** constitué par l'enchaînement de **nucléotides**. Il en existe deux types : l'**ADN** (acide désoxyribonucléique) et les **ARN** (acides ribonucléiques).

**adénovirus :** famille d'une centaine de **virus** possédant de l'**ADN** double brin linéaire. Parmi eux, une quarantaine de variétés peut infecter l'espèce humaine et causer des pathologies principalement respiratoires, mais aussi oculaires et dans certains cas digestives.

**ADN :** acide désoxyribonucléique. Composant essentiel des **chromosomes**, c'est le support moléculaire de l'information **génétique** au sein de la cellule vivante (il est constitué de **gènes**). L'ADN est formé d'une double chaîne de **nucléotides** dont les bases peuvent être l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) ou la thymine (T). Chaque brin est relié à l'autre par des liaisons hydrogène avec les correspondances A–T et C–G.

**adrénaline :** **neurotransmetteur** et **hormone** de la même famille que la **noradrénaline** et la **dopamine**. Sécrétée en cas de stress, elle accélère l'activité cardiaque et augmente la pression artérielle. Sa synthèse soudaine permet de faire face au danger.

**adrénergiques (neurones) :** **neurones** dont le **neurotransmetteur** est l'**adrénaline**.

**agent de contraste :** composé qui augmente par sa présence dans une structure le contraste d'une image médicale, permettant ainsi de visualiser cette structure anatomique (comme des vaisseaux sanguins) ou pathologique (par exemple une tumeur) naturellement peu ou pas contrastée et que l'on aurait donc du mal à distinguer des tissus voisins.

**aires primaires :** zones **corticales** prenant en charge le codage des informations sensorielles ainsi que la commande et l'exécution des mouvements. On peut citer les **cortex** primaires auditif, visuel, olfactif et gustatif et le cortex moteur primaire.

**allèle :** une des différentes versions d'un même **gène** ou d'un même *locus*. Les allèles contribuent au polymorphisme génétique.

**anévrisme :** dilatation localisée de la paroi d'une artère, aboutissant à la formation d'une poche ou d'une augmentation notable de son diamètre.

**angiome :** malformation résultant de la dilatation de vaisseaux sanguins ou lymphatiques (vaisseaux transportant la lymphe constituée de plasma sanguin et de globules blancs).

**anion :** atome ou groupe d'atomes portant une ou plusieurs charges négatives.

**anisotropie :** caractéristique d'un phénomène ou d'un système dont une propriété dépend de son orientation dans l'espace.

**anisotropie (en IRM de diffusion) :** l'IRM de diffusion permet de mesurer la distribution des déplacements des molécules d'eau. Dans le cerveau, celle-ci est **anisotrope** et permet de repérer les faisceaux d'**axones** de la **substance blanche**. Les modifications de cette anisotropie sont étudiées dans le cadre de certaines maladies comme la schizophrénie.

**apoptose :** processus de mort cellulaire, nécessaire à la survie des organismes pluricellulaires, par lequel certaines cellules surnuméraires organisent leur autodestruction en réponse à un signal donné.

**ARN :** acide ribonucléique. Composé de **nucléotides** puriques (adénine, guanine) et pyrimidiques (cytosine, uracile), cet acide intervient dans l'expression de l'information de l'**ADN**. En particulier l'**ARN messager**, copie d'une partie de l'ADN, spécifie la **séquence** d'**acides aminés** d'une **protéine** qu'il contribue à synthétiser. Le matériel **génétique** de certains **virus** est constitué d'ARN.

**ARN interférent :** **ARN** simple ou double brin dont l'interaction avec un **ARN messager** bloque la production de sa **protéine** associée. Son utilisation permet l'étude de l'expression des **gènes** ou le traitement de certaines pathologies.

**astrocytes :** **cellules gliales** qui jouent un rôle actif dans le maintien de la **barrière hémato-encéphalique**, le **métabolisme** et l'alimentation en glucose des **neurones** (*astrocytes de type I*). Elles interviennent également dans la propagation du signal nerveux en agissant sur la dispersion et la recapture des **neurotransmetteurs** (*astrocytes de type II*).

**ataxie de Friedreich :** maladie neurodégénérative se caractérisant par des troubles de l'équilibre et de la parole. Elle s'accompagne de dysfonctionnements cardiaques et parfois de diabète. Elle est due à la **mutation** du **gène** *FRDA* sur le *locus* q13 du **chromosome** 9.

**axone :** prolongement fibreux du **neurone** conduisant l'influx nerveux.

## B

**barrière hémato-encéphalique :** barrière cellulaire physiologique séparant le **système nerveux central** (SNC) du sang. Elle le protège des différents agents ou cellules circulantes présents en périphérie tout en étant sélectivement perméable aux aliments et à l'oxygène dont le cerveau a besoin et aux déchets du SNC dont elle permet l'élimination.

**biomarqueur :** signature d'un processus biologique normal ou pathologique dont on cherche à révéler l'existence.

## C

**$^{11}$C-raclopride :** le raclopride est un composé de la classe des benzamides agissant comme un antagoniste des récepteurs $D_2$ de la **dopamine**. Il a des propriétés antipsychotiques. Marqué au carbone 11, il est utilisé en tomographie par émission de **positons** (TEP) pour évaluer la quantité de dopamine liée aux récepteurs $D_2$ ou encore la disparition des **neurones** porteurs de ces récepteurs. Il est également employé pour déterminer l'efficacité et la neurotoxicité des médicaments du système dopaminergique.

**catalyse :** processus impliquant une substance (**catalyseur**) capable d'accélérer une réaction chimique en modifiant son mécanisme réactionnel. En général, le catalyseur n'est pas consommé et est restitué en fin de réaction. En biologie, la plupart des catalyseurs sont des **enzymes** (catalyse enzymatique).

**catécholamine :** famille de **neurotransmetteurs** dont la molécule est constituée d'un noyau benzénique portant deux groupes hydroxyle (–OH) et d'une amine éventuellement substituée. **Dopamine**, **adrénaline** et **noradrénaline** sont des catécholamines.

**cation :** atome ou groupe d'atomes portant une ou plusieurs charges positives.

**cellules gliales :** cellules du **système nerveux** constituant l'environnement des **neurones**. Elles assurent son bon fonctionnement en les soutenant mécaniquement, en **myélinisant** leurs **axones** (cellules de Schwann), en apportant des nutriments et du

dioxygène (astrocytes), ou en assurant leur défense immunitaire et l'élimination des déchets (cellules microgliales).

**cellules microgliales :** petites cellules gliales apparentées aux macrophages et présentes dans le système nerveux central.

**centres mémoires de ressources et de recherche :** centres qui reçoivent, à la demande des médecins de ville ou des consultations mémoire, des personnes dont les troubles nécessitent une expertise approfondie. Ces centres animent le réseau régional des consultations mémoire et mènent des travaux de recherche dans ce domaine.

**cholinergiques (neurones) :** neurones dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine. L'acétylcholine est impliquée dans le système nerveux central où elle intervient notamment dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Elle joue également un rôle dans le système nerveux périphérique (activité musculaire par exemple).

**chromatine :** forme sous laquelle se trouve l'ADN à l'intérieur du noyau d'une cellule eucaryote. Elle se condense en chromosomes au début de la mitose (une des phases de la division cellulaire).

**chromosome :** support moléculaire de l'information génétique. Il est constitué de molécules d'ADN et de protéines. On en trouve dans le noyau des cellules eucaryotes et dans le cytoplasme des cellules procaryotes (nucléoïde). Les chromosomes ne sont observables dans les cellules sous forme condensée que pendant une courte période du cycle cellulaire précédant leur division. Les gènes ne peuvent alors s'exprimer. Entre deux divisions, l'ADN se décondense et forme la chromatine au sein de laquelle l'expression génétique a lieu.

**chromosomique (région) :** chaque chromosome est divisé en bras (long ou court) situés de part et d'autre du centromère. Ces bras sont eux-mêmes composés de régions divisées en bandes et sous-bandes. Cela permet de localiser précisément chaque gène selon un code.

**clinique (étude ou recherche) :** étude réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'efficacité d'une méthode diagnostique ou d'un traitement sur un panel de patients.

**code neural (ou neuronal) :** manière dont l'interaction des neurones entre eux et avec l'environnement produit les fonctions supérieures du cerveau. Ce code résulte de l'interaction fonctionnelle des neurones organisés en de multiples réseaux dynamiques.

**coder :** chaque gène qui s'exprime est à l'origine de la synthèse d'une protéine par l'intermédiaire d'un ARN. On dit que le gène (ou l'allèle) code pour cette protéine.

**cognition :** ensemble des processus mentaux se rapportant à la connaissance. Initialement distingués en différentes fonctions (perception, langage, mémoire, raisonnement, fonctions exécutives, émotions, etc.), ces processus sont intimement intriqués. Son étude est l'objet des sciences cognitives.

**cohorte :** groupe d'individus spécifiquement choisis afin de réaliser une étude statistique.

**complexation (de l'ADN) :** la partie extérieure de la molécule d'ADN est constituée de groupes phosphate qui possèdent chacun une charge négative : l'ADN est une molécule polyanionique. Elle est donc susceptible de s'entourer de cations (comme certains lipides) pour former un complexe.

**computations (neurales) :** opérations logiques effectuées par les neurones et assimilables à un calcul informatique.

**connectomique cérébrale :** ensemble des connexions établies entre les neurones de l'encéphale.

**cortex :** couche externe d'un tissu organique et plus particulièrement du cerveau. Le cortex cérébral, constitué d'une couche de substance grise située à la surface des hémisphères, contient les corps cellulaires des neurones et est le siège des fonctions cognitives les plus élevées.

**cortex visuel primaire :** aire corticale recevant et traitant les informations en provenance de la rétine. Cette aire est située sur la face interne du lobe occipital de chaque hémisphère du cerveau.

**cytokine :** protéine ou glycoprotéine servant à la communication entre les cellules d'un organisme vivant. La cytokine CNTF (*Ciliary NeuroTrophic Factor*), synthétisée par les astrocytes et les cellules de Schwann, a des effets neuroprotecteurs.

## D

**dégénérescence neurofibrillaire :** le fonctionnement normal des axones est assuré par des microtubules dont l'agencement est régi par la protéine tau. La dégénérescence neurofibrillaire résulte de la modification des propriétés physico-chimiques de cette protéine conduisant à son agrégation anormale au sein des axones, à la formation d'enchevêtrements intracellulaires et à des atteintes fonctionnelles majeures. Cette dégénérescence neurofibrillaire est une des deux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

**dendrites :** prolongements filamenteux des neurones contribuant à leur interconnexion. Les dendrites reçoivent l'influx nerveux au niveau d'organelles spécialisées appelées synapses et le transmettent vers le corps cellulaire.

**différenciation (cellulaire) :** processus du développement des organismes vivants qui provoque la transformation des cellules souches non spécialisées (pluripotentes) en cellules hautement spécialisées dont les propriétés sont définies par leur environnement et leur situation.

***Diffuse Correlation Spectroscopy* (DCS) :** procédé permettant la mesure du débit sanguin en utilisant la lumière infrarouge et l'effet Doppler. Cette méthode est non invasive et autorise des investigations sur une profondeur de l'ordre du centimètre et demi.

**diffusivité (en IRM de diffusion) :** propriété qu'a une espèce chimique de se propager dans une direction donnée. En IRM de diffusion, on mesure la diffusivité des molécules d'eau qui, pour les neurones, est plus grande le long des axones (diffusivité axiale) que perpendiculairement à leur membrane (diffusivité radiale).

**diode électroluminescente :** une diode est constituée de la jonction de deux semi-conducteurs. Dans l'un (type P), la conduction est assurée par des « trous » chargés positivement. Dans l'autre (type N), elle est réalisée par des électrons. Lorsque la diode est passante (courant passant de P vers N), les charges mobiles se recombinent au niveau de la jonction. Cela s'accompagne de l'émission d'un photon. On peut ajuster les caractéristiques de la diode de telle sorte que ces photons s'échappent et aient une longueur d'onde donnée : on a alors une diode électroluminescente.

**dopamine :** neurotransmetteur et hormone de la même famille que l'adrénaline et la noradrénaline dont elle est le précurseur. Produite principalement par les neurones de la substance noire (présente dans les noyaux gris centraux) et de l'aire tégmentale ventrale (appartenant au système de récompense), elle joue un rôle modulateur essentiel dans la motricité, les processus attentionnels et les phénomènes addictifs.

**dystonie :** désordre moteur d'origine neurologique entraînant des contractions musculaires involontaires et prolongées conduisant à des postures ou des mouvements anormaux.

## E

**effet Doppler :** la fréquence d'une onde est différente à son émission et à sa réception s'il existe un mouvement relatif entre l'émetteur et le récepteur. Le décalage mesuré, qui est fonction de la vitesse relative entre émetteur et récepteur, est l'effet Doppler. Il est exploité en échographie ou en *Diffuse Correlation Spectroscopy* pour mesurer des flux sanguins.

**effet dose (d'un allèle) :** un allèle peut être répliqué plusieurs fois dans le génome d'un organisme vivant. Son expression est ainsi liée au nombre de ces répliques : c'est l'effet dose.

**enzyme :** molécule permettant d'abaisser l'énergie d'activation d'une réaction et de l'accélérer jusqu'à des millions de fois sans modifier l'équilibre formé. Les réactions chimiques du métabolisme se déroulant dans le milieu cellulaire ou extracellulaire sont ainsi facilitées et accélérées par ces protéines qui sont les catalyseurs du monde vivant.

**essai ou étude clinique de phase I-II :** étude au cours de laquelle sont évaluées l'absence d'effet indésirable et la tolérance à un traitement chez les sujets sains (phase I) ainsi que son efficacité thérapeutique sur des patients (phase II).

**étiologie :** ensemble des causes et des facteurs caractéristiques d'une pathologie donnée.

**étude d'association pangénomique :** étude statistique visant à découvrir les gènes impliqués dans un phénotype donné. On identifie parmi un grand nombre de gènes ceux qui sont significativement présents ou absents dans une cohorte de sujets présentant le phénotype étudié par rapport à une autre qui en est dépourvue.

**eucaryote :** se dit des organismes vivants unicellulaires ou pluricellulaires qui se caractérisent par la présence d'un noyau et de mitochondries dans leurs cellules.

## F

**facteurs neurotrophiques (ou facteurs trophiques du système nerveux) :** famille de protéines impliquées dans la croissance des neurones et dans l'entretien des neurones matures.

**fonctions supérieures (du cerveau) :** fonctions les plus élaborées remplies par le cerveau. Parmi elles se trouvent l'interprétation des messages en provenance des sens, la motricité, la production et la compréhension du langage, la mémoire ou la conscience.

**fovea :** partie centrale de la macula qui, sur la rétine, est située dans l'axe visuel de l'œil. Uniquement constituée de cônes, elle assure une excellente résolution spatiale.

## G

**GABAergiques (neurones) :** neurones dont le neurotransmetteur est l'acide γ-aminobutyrique (ou GABA). C'est un neurotransmetteur inhibiteur dérivé de l'acide glutamique.

**gène :** unité d'information héréditaire constituée d'une suite de nucléotides et inscrite dans l'ADN ou dans l'ARN. L'expression des gènes de l'ADN nécessite la production d'un ARN qui assure la synthèse d'une protéine. Celle-ci participe alors au fonctionnement et à la détermination des caractéristiques de la cellule qui la contient.

**génétique :** partie des sciences du vivant où sont étudiées la transmission et l'expression des gènes au niveau cellulaire, mais aussi à l'échelle de l'organisme et de l'espèce.

**génome :** ensemble des gènes d'un organisme vivant.

**génotypage :** détermination de la composition de tout ou partie du génome d'un organisme vivant.

**génotype :** information portée par le génome d'un organisme vivant.

**glutamatergiques (neurones) :** neurones dont le neurotransmetteur est le glutamate, forme ionisée de l'acide glutamique. C'est le neurotransmetteur excitateur le plus répandu dans le système nerveux central.

**gyrus :** circonvolution cérébrale bordée par des sillons et donnant son apparence extérieure au cerveau. Ces gyrus (ou gyri) permettent d'augmenter la surface du cortex à volume constant.

## H

**haplotype :** groupe d'allèles de différents *loci* d'un même chromosome qui sont la plupart du temps transmis ensemble. Ces allèles sont génétiquement liés les uns aux autres.

**hémoglobine :** protéine contenue dans les globules rouges (hématies). Elle est constituée de quatre chaînes protéiques liées à un ion fer. Plusieurs types de molécules peuvent se fixer sur ce dernier : $O_2$, CO, $CO_2$, $CN^-$, $H_2S$. Lorsque le dioxygène se lie au fer, l'hémoglobine s'appelle oxyhémoglobine ($HbO_2$). Une molécule d'hémoglobine n'ayant pas fixé de dioxygène est encore appelée déoxyhémoglobine ou désoxyhémoglobine (Hb).

**hétérozygote/homozygote :** un organisme est hétérozygote pour un gène quand il possède deux allèles différents de ce gène sur un même *locus* pour chacun de ses chromosomes homologues. Il est homozygote s'il possède deux allèles identiques.

**hormone :** messager chimique sécrété par une glande endocrine et véhiculé par le sang ou la lymphe (liquide biologique constitué de plasma sanguin et de globules blancs). Elle agit à distance de son site de production en se fixant sur des récepteurs spécifiques.

## I

**immunosuppression :** inhibition médicale du système immunitaire. L'immunosuppression est mise en œuvre en cas de greffe d'organe ou de cellules de telle sorte que le système immunitaire ne détruise pas le greffon implanté.

**infrarouge (lumière) :** lumière invisible par l'œil humain et dont la longueur d'onde est comprise entre 780 nm et 1 mm. Le proche infrarouge est caractérisé par une longueur d'onde allant de 780 nm à 2 500 nm.

**ischémie :** diminution de l'arrivée de sang artériel à un organe.

**isotope :** tous les atomes d'un même élément chimique ont le même nombre de protons dans leur noyau, mais ils peuvent avoir des nombres de neutrons différents. On dit dans ce cas que ce sont les isotopes de cet élément. Certains sont stables, d'autres instables (radioactifs).

## L

**latéralisation (du lobe temporal) :** certaines **fonctions cognitives** remplies par le lobe temporal (audition, langage, mémoire, analyse des formes complexes) sont distribuées inégalement entre les deux hémisphères du cerveau. Celles qui sont les plus associées au langage utilisent de façon privilégiée le lobe gauche. On dit qu'elles sont latéralisées.

**lentivirus :** type de **virus** de la famille des **rétrovirus** et caractérisé par une longue période d'incubation. Ces virus peuvent céder une partie de leur **génome** à la cellule hôte en dehors de sa phase de division. Ce sont d'excellents vecteurs de transfert de **gènes** (thérapie génique) une fois leur pouvoir pathogène inactivé. Le VIH est un lentivirus.

**ligand :** en biologie, molécule organique susceptible de se lier à une macromolécule telle qu'une **protéine** en modifiant sa structure chimique et sa fonctionnalité.

**lipides :** ensemble de substances dont les molécules sont constituées d'une partie hydrophobe (ne se liant pas aux molécules d'eau) et d'une tête hydrophile (pouvant se lier aux molécules d'eau). Un lipide est dit **cationique** lorsque la tête hydrophile contient une charge positive comme c'est le cas avec un groupement ammonium.

***locus* :** emplacement précis sur un **chromosome**. Un *locus* peut être ou non occupé par un **gène**. Pluriel : *locus* ou *loci*.

## M

**méta-analyse :** démarche statistique combinant les résultats de plusieurs études indépendantes sur un problème donné. La méta-analyse permet une approche plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et ainsi de tirer une conclusion plus globale.

**métabolisme :** ensemble des réactions chimiques qui assurent le fonctionnement d'un organisme vivant. Certaines de ces réactions ont lieu à l'intérieur des cellules de cet organisme et d'autres à l'extérieur (la digestion par exemple).

**métabolite :** composé organique issu du **métabolisme**. Ce terme est limité aux composés formés de petites molécules.

**méthylation :** substitution d'un atome d'hydrogène par un groupe méthyle ($-CH_3$) dans une molécule organique. Certaines bases de l'**ADN** peuvent être méthylées. C'est un processus qui modifie l'expression des **gènes** comportant ces bases.

**micro :** préfixe µ du millionième ($10^{-6}$). Se dit de l'échelle **micrométrique** qui est celle de la cellule vivante. 1 **micromètre** (**µm**) = $10^{-6}$ m. Parfois appelé micron, c'est un millième de millimètre.

**mitochondrial (déficit) :** déficit **enzymatique** bloquant la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) à partir de l'adénosine diphosphate (ADP) contenue dans les **mitochondries**. Dans le cas des **neurones** dopaminergiques, le déficit mitochondrial perturbe la synthèse de la **dopamine**.

**mitochondrie :** organite situé à l'intérieur des cellules **eucaryotes**, dont la principale fonction est de stocker l'énergie provenant du glucose dans des molécules d'adénosine triphosphate (ATP) et de la restituer à la demande.

**moment magnétique :** propriété des particules subatomiques (comme le proton et l'électron) associée à leur **spin**. Modélisé par une boucle de courant, il est égal au produit de l'intensité de ce courant par la surface de la boucle et est représenté par un vecteur perpendiculaire à cette boucle. Il s'exprime en $A{\cdot}m^2$.

**multicentrique (étude) :** se dit d'une étude scientifique menée auprès de volontaires provenant de différents centres médicaux. Cela permet de réunir un grand nombre de patients ou de sujets sains et d'obtenir des données médicales plus précises. Si l'étude est réalisée en un seul centre, elle est dite **monocentrique**.

**mutation (génétique) :** altération transmissible du message **génétique** par modification d'une **séquence** de **nucléotides** de l'**ADN**.

**myéline :** substance **lipidique** entourant les **axones** grâce à la présence des oligodendrocytes (dans le **système nerveux central**) et des cellules de Schwann (dans le **système nerveux périphérique**). Sa présence augmente la vitesse de propagation de l'influx nerveux.

## N

**nano :** préfixe « n » du milliardième ($10^{-9}$). Se dit de l'échelle **nanométrique** qui est celle des atomes et molécules.
1 **nanomètre** (**nm**) = $10^{-9}$ m. C'est un millionième de millimètre.

**nanotube de carbone :** structure cristalline constituée d'un ou plusieurs feuillet(s) de graphène (assemblage plan d'atomes de carbone disposés selon un réseau hexagonal ; c'est un conducteur aux propriétés électriques uniques) enroulés sur eux-mêmes, d'un diamètre **nanométrique** mais dont la longueur peut aller de 100 nm à quelques millimètres. Excellents conducteurs électriques et thermiques, les nanotubes de carbone possèdent également des propriétés mécaniques et optiques remarquables.

**NEMS (*Nano-Electro-Mechanical System*) :** système électromécanique de dimensions **nanométriques**. Ces systèmes sont utilisés dans des technologies émergentes (nanomoteurs, nanocapteurs, oscillateurs à ultra-haute fréquence…).

**neuroblaste :** cellule issue d'une cellule souche **neurale** et progénitrice d'un **neurone**.

**neurochimique (système) :** ensemble de **neurones** fonctionnant avec un **neurotransmetteur** donné.

**neuromédiateur :** voir **neurotransmetteur**.

**neurone :** cellule différenciée constituant l'unité fonctionnelle du **système nerveux** et assurant la transmission de l'influx nerveux ainsi que la synthèse et la transmission de **neuromédiateurs**. Chaque neurone est formé d'un corps cellulaire porteur de nombreuses **dendrites** et prolongé par un unique **axone**. Les neurones sont des cellules capables de conduire l'influx nerveux selon un processus orienté centripète des dendrites vers le corps cellulaire, puis centrifuge du corps cellulaire vers l'axone. À sa naissance, un bébé humain possède environ cent milliards de neurones.

**neurotransmetteur :** substance chimique synthétisée par les **neurones** (et certaines **cellules gliales**). Contenue dans des vésicules présynaptiques, elle est libérée au niveau d'une **synapse** lors de l'arrivée d'un influx nerveux et diffuse vers les récepteurs postsynaptiques. Le neurone cible reprend alors l'information, soit sous la forme d'une inhibition, soit d'une activation.

**neurotransmission (système de) :** ensemble de **neurones** produisant le même **neurotransmetteur**. On peut citer les systèmes **sérotoninergique**, **adrénergique**, **noradrénergique**, **cholinergique**, **glutamatergique**, dopaminergique ou histaminergique.

**noradrénaline :** **neurotransmetteur** et **hormone** de la même famille que l'**adrénaline** et la **dopamine**. Elle intervient au niveau

des organes effecteurs et dans de nombreux comportements. C'est un précurseur biologique de l'adrénaline.

**noradrénergiques (neurones) :** neurones dont le neurotransmetteur est la noradrénaline.

**noyaux gris centraux :** partie de la substance grise située au centre du système nerveux central et organisée en regroupements neuronaux (noyaux). Directement reliés à toutes les régions du cortex – à l'exception des zones sensorielles primaires (visuelle, sensitive, olfactive) – ils participent aux fonctions motrices, affectives et cognitives. Leur dysfonctionnement est impliqué dans plusieurs maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

**nucléotide :** molécule organique composée d'une base, d'un sucre (pentose) et de un à trois groupes phosphate. Les bases peuvent être *puriques* (adénine ou guanine) ou *pyrimidiques* (cytosine, thymine ou uracile). L'ADN et l'ARN sont constitués d'un enchaînement de nucléotides. L'adénosine triphosphate (ATP) et l'adénosine diphosphate (ADP), qui sont impliquées dans le stockage et l'utilisation de l'énergie dans les cellules, sont des nucléotides.

## O

**oncologie :** spécialité médicale consacrée aux tumeurs cancéreuses.

## P

**parenchyme cérébral :** ensemble des neurones du cerveau.

**peptide :** ensemble de plusieurs acides aminés reliés entre eux par une liaison peptidique. Les acides aminés possèdent une fonction acide (–COOH) et une fonction amine. Deux acides aminés peuvent donc se lier entre eux en attachant le carbone de la fonction acide de l'un à l'azote de la fonction amine de l'autre (liaison peptidique).

**période (radioactive) :** durée au bout de laquelle la moitié d'une population d'atomes radioactifs de même nature s'est spontanément désintégrée selon un unique processus.

**phénotype :** ensemble des caractères apparents d'un organisme vivant résultant plus ou moins directement de l'expression de son génome. Employé dans un sens restreint, ce terme désigne un caractère particulier décrit par des critères de nature moléculaire, cellulaire ou macroscopique.

**phonème :** la plus petite unité d'une chaîne parlée que l'on peut isoler et permettant de distinguer un mot d'un autre mot très proche.

**phonologique (mémoire) :** partie de la mémoire de travail spécialisée dans le traitement des informations verbales et symboliques. Elle est impliquée dans la lecture, l'écriture, la compréhension orale et le calcul mental.

**photon gamma :** quantum associé au champ électromagnétique et dont la longueur d'onde est inférieure à 0,1 nm ($10^{-10}$ m). Ils sont généralement produits par des processus nucléaires au cœur des noyaux ou par des événements violents dans l'Univers (sursauts gamma). Leur énergie est supérieure à quelques keV et peut dépasser la dizaine de GeV. On appelle également photons gamma, les photons de 511 keV issus de l'annihilation d'une paire électron-positon et dont la détection est exploitée en tomographie par émission de positons (TEP).

**piézoélectriques (technologies) :** la piézoélectricité est une propriété de certains matériaux qui peuvent générer une tension électrique lorsqu'on les déforme (en les comprimant par exemple) ou inversement qui se déforment (dilatation ou contraction selon une certaine direction) sous l'effet d'une tension électrique appliquée. Cette propriété inverse est mise à profit dans la réalisation de micro-actionneurs tels que les micro-pompes.

**plaque amyloïde :** accumulation extracellulaire de bêta-amyloïde formant des agrégats pathologiques. C'est une des deux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

**polymères :** matériaux dont les molécules sont formées de la répétition d'unités identiques appelées monomères : ce sont des macromolécules.

**poly-omics :** regroupement de plusieurs branches de biologie moléculaire. Parmi elles, la génomique (étude du génome), la transcriptomique (analyse globale de l'expression génétique), la protéomique (étude des protéomes, c'est-à-dire de l'ensemble des protéines d'un organite ou d'un organisme) ou la métabolomique (étude des métabolites).

**pondération en temps de relaxation :** en imagerie par résonance magnétique (IRM), les spins des protons (noyaux d'atomes d'hydrogène) sont d'abord alignés sur un champ constant, puis excités par une onde électromagnétique. Lorsque l'excitation cesse, ils reprennent leur alignement et leurs propriétés magnétiques redeviennent nominales avec deux temps caractéristiques (temps de relaxation $T_1$ ou $T_2$) différents selon qu'il s'agit de la composante longitudinale ou transversale. Les temps d'excitation et de désexcitation peuvent être ajustés de façon à mettre séparément $T_1$ ou $T_2$ en évidence. On parle alors de pondération en $T_1$ ou en $T_2$. Les images obtenues dans ces deux situations révèlent des structures différentes.

**positon :** antiparticule de l'électron. Leurs masses sont identiques, mais leurs charges algébriques sont opposées (en particulier la charge électrique). Les positons peuvent être émis par certains noyaux atomiques instables par radioactivité $\beta^+$.

**préclinique (étude ou recherche) :** recherche sur des modèles animaux ou cellulaires pour confirmer la pertinence et la sécurité d'un diagnostic ou d'un traitement, avant de procéder à des essais sur l'homme.

**procaryote :** organisme vivant unicellulaire ne possédant pas de noyau. Son ADN est regroupé dans une zone appelée nucléoïde.

**protéases (ou peptidases) :** enzymes qui brisent les liaisons peptidiques des protéines.

**protéine :** macromolécule biologique composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques. Les protéines sont synthétisées dans les cellules vivantes à partir d'un gène par l'intermédiaire d'un ARN et grâce à l'intervention d'enzymes.

**protéine GFP (*Green Fluorescent Protein*) :** protéine naturellement fluorescente. Éclairée en lumière ultraviolette et bleue, elle émet de la lumière verte. Elle peut être associée à d'autres protéines pour former une protéine de fusion (par exemple avec la channelrhodopsine 2) et permet ainsi de les étudier à l'intérieur même des cellules.

**protoxine :** précurseur non actif d'une toxine.

**puce à ADN :** dispositif utilisant les techniques de la microélectronique et permettant de détecter la présence d'un brin d'ADN. Celui-ci s'apparie avec son complémentaire fixé sur la puce, sur

des sites d'hybridation selon le principe de la double hélice d'ADN. Cette technique offre, par exemple, la possibilité d'analyser globalement l'expression des gènes d'une cellule.

## Q

**quantique :** la plupart des propriétés physico-chimiques (et donc biologiques) de la matière résulte du comportement de ses constituants ultimes (noyaux atomiques et électrons), très différent de ce qui apparaît à l'échelle macroscopique. C'est la mécanique quantique qui prend en charge la description de la matière à l'échelle atomique et subatomique. De nombreux dispositifs utilisés dans la technologie moderne exploitent certaines propriétés quantiques de la matière telles que l'effet tunnel, l'effet Josephson ou la supraconduction.

## R

**radicaux libres :** atomes ou groupes d'atomes ayant encore la possibilité d'établir une ou plusieurs liaisons chimiques avec d'autres atomes. Ils interviennent dans les mécanismes des réactions chimiques. En biologie, ce sont des réactifs puissants qui peuvent perturber l'équilibre des cellules vivantes (stress oxydatif).

**radioactivité :** propriété qu'ont certains noyaux atomiques de se transformer spontanément en un autre en émettant différents types de rayonnements [particules $\alpha$ (noyaux d'atomes d'hélium), électrons ($\beta^-$), positons ($\beta^+$), protons, neutrons] ou en formant des fragments plus gros (fission). Le ou les nouveaux noyaux produits sont en général obtenus dans un état excité et reviennent à un état moins excité en émettant un ou plusieurs photons gamma. On désigne également sous ce terme l'ensemble des rayonnements émis par une substance contenant des atomes radioactifs.

**radio-ligand :** ligand contenant un atome radioactif. Les radio-ligands sont utilisés en tomographie par émission de positons (TEP) et en tomoscintigraphie.

**radiotraceur (ou radiopharmaceutique) :** molécule aux propriétés chimiques spécifiques (par exemple du récepteur d'un neurotransmetteur) et dont un des atomes possède un noyau radioactif. Sa localisation peut alors être détectée par tomographie par émission de positons (TEP) ou par tomoscintigraphie.

**rayons X :** rayonnement électromagnétique dont la longueur d'onde s'étend entre 0,01 nm ($10^{-11}$ m) et 10 nm ($10^{-8}$ m). Cette gamme de longueurs d'onde est comprise entre celles des rayons gamma et des ultraviolets. Découverts en 1895 par Wilhelm Conrad Röntgen, ils traversent la matière constituée d'atomes peu massifs et permettent de former des images montrant certaines structures internes des organismes vivants (squelette en particulier).

**régions primaires (du cerveau) :** voir aires primaires.

**réponse hémodynamique :** mécanisme physiologique consistant en une élévation locale du débit sanguin en réponse à une activité cellulaire croissante. Dans le cas du cerveau, ce débit augmente d'environ 5% en quelques secondes lorsqu'une aire cérébrale s'active. Ce mécanisme est à la base de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

**réseau de neurones :** modèle mathématique constitué d'unités schématiquement reliées entre elles d'une façon semblable aux neurones biologiques. Ces modèles sont à la base de l'intelligence artificielle et permettent de tester certaines des hypothèses fonctionnelles issues de la neurophysiologie.

**résolution :** pouvoir séparateur d'un dispositif de détection. Elle peut être spatiale (plus petite séparation angulaire ou linéaire entre deux objets, qui caractérise en particulier l'aptitude d'un système optique à distinguer ou à reproduire les détails d'une scène ou de son image) ou temporelle (plus petit intervalle de temps séparant deux réalisations successives d'un signal temporel et permettant de percevoir celles-ci comme distinctes).

**rétrovirus :** virus à un seul brin d'ARN possédant une enzyme virale (la transcriptase inverse) capable de retranscrire l'ARN en ADN. Ce dernier peut alors être intégré au génome de la cellule hôte.

## S

**sciences computationnelles :** partie des sciences ayant recours à des modèles et à de grandes capacités de calcul. Elles permettent d'effectuer des simulations et d'étudier des systèmes complexes pour lesquels l'expérimentation n'est pas envisageable.

**séquence :** ordre des nucléotides dans les polymères biologiques (ADN, ARN, protéines). Le séquençage correspond à la détermination de cet ordre.

**séquence promotrice :** séquence de nucléotides proche du *locus* d'un gène et indispensable à sa transcription en ARN. L'ARN polymérase s'y fixe avant de démarrer la synthèse de l'ARN.

**séquenceur ADN :** appareil capable d'effectuer le séquençage de l'ADN de façon automatisée.

**sérotoninergiques (neurones) :** neurones dont le neurotransmetteur est la sérotonine. Celle-ci est impliquée, par exemple, dans la régulation du cycle circadien (rythme biologique d'une durée de 24 h).

**seuillage d'image :** traitement informatique d'une image au cours duquel la valeur prise par chaque pixel est modifiée de façon binaire (0 ou 1) de part et d'autre d'un certain seuil. On obtient ainsi une image contrastée (noir/blanc) à partir d'une image en différents niveaux de gris.

**spectroscopie par résonance magnétique (SRM) :** méthode d'analyse chimique s'appuyant sur les propriétés magnétiques des noyaux atomiques de spin non nul. Basée sur le principe de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), elle permet de mesurer les fréquences émises par les différents noyaux des atomes d'une molécule. Celles-ci sont caractéristiques de ces noyaux ainsi que des liaisons chimiques qu'ils établissent entre eux. La SRM offre la possibilité de quantifier les métabolites présents dans les cellules (neurones par exemple) et de calculer la cinétique des réactions dans lesquelles ils interviennent. La SRM est aussi utilisée dans la détermination de la structure de molécules complexes comme celle des protéines.

**spectroscopie RMN localisée du proton :** méthode de détection et d'analyse chimique *in vivo* analogue à la SRM et limitée à de petites régions, de façon à pouvoir distinguer le faible signal émis par les protons des molécules étudiées.

**spin :** propriété intrinsèque à toute particule subatomique ou tout ensemble de telles particules. Cette propriété quantique, liée au magnétisme, n'a pas d'équivalent classique mais est de même dimension que le moment cinétique orbital (produit d'une quantité de mouvement par le rayon de l'orbite). On l'assimile improprement à une rotation de la particule sur elle-même. Le spin des particules subatomiques peut être entier ou demi-entier. Celui de l'électron est égal à $\frac{1}{2}\hbar$ ($\hbar$ représentant la constante de Planck divisée par $2\pi$).

**stress oxydatif :** type d'agression des constituants de la cellule dû à des espèces réactives oxygénées et à des espèces réactives oxygénées et azotées.

**substance blanche (ou matière blanche) :** partie du système nerveux central composée de fibres nerveuses qui relient entre elles différentes zones corticales et transmettent les impulsions nerveuses d'un neurone à l'autre. Cette matière est constituée des prolongements axonaux des neurones organisés en faisceaux de fibres myélinisées.

**substance grise (ou matière grise) :** partie du système nerveux central composée des corps cellulaires des neurones, de leurs dendrites et des cellules gliales. Elle constitue le cortex de l'encéphale, les noyaux gris centraux et le centre de la moelle épinière.

**supraconducteur :** matériau ayant des propriétés supraconductrices.

**supraconductrices (propriétés) :** propriétés des matériaux conducteurs apparaissant en dessous d'une température critique. Les électrons de conduction forment alors des paires (dites paires de Cooper) et la résistivité du matériau (capacité à s'opposer au passage d'un courant) devient nulle. Ces propriétés sont exploitées dans divers dispositifs comme les jonctions Josephson qui sont à la base de détecteurs ultrasensibles des champs magnétiques (SQUIDs).

**synapse :** zone d'interaction entre deux neurones ou entre un neurone et une autre cellule (fibre musculaire par exemple). Les synapses sont de deux types : les synapses électriques qui transmettent directement l'influx nerveux et les synapses chimiques qui permettent l'échange d'un neurotransmetteur. Le message transmis peut exciter ou inhiber la cellule cible.

**syndrome de l'X fragile :** anomalie chromosomique due à une mutation génétique située sur le gène *FMR1* du chromosome X, et/ou de part et d'autre de ce gène. Plusieurs signes visibles permettent son diagnostic probable (visage allongé, front proéminent, menton prognathe, troubles mentaux multiples). Il n'existe aucun traitement autre que des adaptations aux troubles du comportement.

**syndrome de Turner :** anomalie chromosomique due à l'absence d'un chromosome sexuel : c'est une monosomie X0 partielle ou totale. Ce syndrome se caractérise par plusieurs signes visibles (taille réduite, gonflement des pieds à la naissance, cou d'aspect palmé), des complications cardiaques et des troubles de la croissance (impubérisme). Un traitement hormonal est souvent nécessaire.

**syndrome de Williams :** syndrome dû à la délétion (absence) de 1 500 000 paires de bases du *locus* q11.23 du chromosome 7. Il se caractérise par une malformation cardiaque, une arriération mentale et un visage « d'elfe ». L'adulte est rarement autonome.

**système nerveux (central et périphérique) :** système biologique animal responsable de la coordination des actions avec l'environnement extérieur et de la communication rapide entre les différentes parties du corps. Il est constitué de neurones, de cellules gliales et de leurs interconnexions. Le système nerveux central est formé de l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet) et de la moelle épinière. Le système nerveux périphérique comprend les nerfs et les ganglions nerveux.

## T

**TEMP (tomographie d'émission monophotonique) :** voir tomoscintigraphie.

**téraoctet :** $10^{12}$ octets ou mille milliards d'octets.

**TESP (tomographie par émission de simples photons) :** voir tomoscintigraphie.

**théranostique (dispositif) :** dispositif résultant de la combinaison d'un test diagnostique avec une thérapeutique ciblée, basée sur le résultat de ce test.

**tomoscintigraphie (TESP, TEMP ou SPECT) :** technique d'imagerie médicale permettant de réaliser des images planes et des reconstructions en trois dimensions des organes et de leur métabolisme au moyen d'un ensemble de gamma caméras qui tournent autour du patient. Celles-ci détectent les photons gamma provenant d'un radiotraceur, spécifique de l'organe étudié ou de l'une de ses fonctions, ayant été injecté au patient.

**tractographie :** technique permettant de visualiser en 3D les faisceaux de substance blanche par IRM de diffusion.

**transgène :** gène transféré d'un organisme vivant à un autre.

**transgénique :** se dit d'un organisme vivant dont le génome a été volontairement modifié.

**trouble obsessionnel compulsif (TOC) :** trouble mental caractérisé par la répétition de pensées intrusives et/ou de comportements répétitifs et ritualisés visant à diminuer l'anxiété.

**tyrosine :** l'un des 20 acides aminés. Sa molécule est constituée d'un noyau benzénique portant un groupe hydroxyle (–OH) et un amide en position « para », c'est-à-dire en position diamétralement opposée sur le cycle. Les catécholamines sont synthétisées à partir de cet acide aminé.

## U

**ubiquitination :** modification d'une protéine par la fixation covalente d'une ou plusieurs molécules d'ubiquitine (qui est elle-même une protéine) sur une ou plusieurs de ses lysines (un des 20 acides aminés constituant les protéines).

## V

**vectorisation :** procédé par lequel on introduit un principe actif en direction d'une cible (groupe de cellules, organe…) à l'aide d'un vecteur.

**virus :** entité biologique ne pouvant se reproduire qu'à l'intérieur des cellules infectées et ne contenant qu'un acide nucléique de petite taille (ADN ou ARN).

**virus adéno-associé (AAV) :** petit virus à ADN en général non pathogène. Les AAV sont souvent utilisés en thérapie génique comme vecteurs de transfert de gènes.

***Voxel-Based Morphometry* (VBM) :** technique d'analyse d'images obtenues principalement en imagerie par résonance magnétique (IRM). Ordinairement, les caractéristiques morphométriques d'un encéphale sont déterminées en délimitant sur l'image les parties d'intérêt et en calculant directement leur volume. La technique VBM consiste à déformer une image tridimensionnelle d'un sujet de façon à la superposer à celle d'un modèle de référence (en général la moyenne de sujets représentatifs de l'étude), à lisser cette image en moyennant chaque voxel (pixel tridimensionnel) avec ses voisins immédiats puis à comparer des groupes d'images voxel par voxel dans cet espace de référence. Il est ainsi possible de faire apparaître les singularités des encéphales étudiés.

# Quelques sites pour en savoir plus

http://www.**cea**.fr/

http://www-**dsv**.cea.fr/

http://www-dsv.cea.fr/dsv/instituts/institut-d-imagerie-biomedicale-**i2bm**

http://www-dsv.cea.fr/dsv/instituts/institut-d-imagerie-biomedicale-i2bm/services/**service-hospitalier-frederic-joliot-shfj**

http://www-dsv.cea.fr/dsv/instituts/institut-d-imagerie-biomedicale-i2bm/services/**neurospin-neurospin**

http://www-dsv.cea.fr/dsv/instituts/institut-d-imagerie-biomedicale-i2bm/services/**mircen-mircen**

http://www-dsv.cea.fr/dsv/instituts/institut-d-imagerie-biomedicale-i2bm/services/
umr-5296-**groupe-d-imagerie-neurofonctionnelle-gin**

http://www.**gin.cnrs**.fr/

http://www.**unicog**.org/

http://www.**paris-neuroscience**.fr/fr/equipe/**imagerie-et-psychiatrie**

http://www.**leti**.fr/

http://www.**clinatec**.fr/

http://www-**dsm**.cea.fr/

http://**iramis**.cea.fr/

http://www.**inserm**.fr/

http://www.**cnrs**.fr/

http://www.**inria**.fr/

http://www.**college-de-france**.fr/

http://www.**pasteur**.fr/fr

http://www.**u-psud**.fr/

http://www.**inaf.cnrs**-gif.fr/

http://www.**aviesan**.fr/

http://www.**aphp**.fr/

http://www.**mda.aphp**.fr/

http://www.**univ-paris5**.fr/

http://**cms.centredesaddictions**.org/

http://**icm-institute**.org/

http://www.**univ-bordeauxsegalen**.fr/

http://www.**magnetrodes**.eu/

http://**cati-neuroimaging**.com/

http://www.**eurobioimaging**.eu/

http://www.**imagen**-europe.com/

https://**neugrid4you**.eu/

https://www.**humanbrainproject**.eu/fr

universcience présente

# C3RV34U

## L'EXPO NEUROLUDIQUE

Ⓜ Porte de la Villette / cite-sciences.fr

À PARTIR DU 16 SEPTEMBRE 2014

cité des sciences & de l'industrie

On en parle #Cerveau

Photo : Titus Lacoste - Réalisation papier : m.v.factory / figure.fr

France Culture · France Info · Le Parisien · L'EXPRESS · Science & Vie · Cerveau & Psycho · Futura Sciences · Syfy · SC Discovery Science

Une affiche sortie de la tête de BROCA & WERNICKE
L'agence partenaire de CERVEAU, l'expo neuroludique

www.cea.fr