HAL
open science

Intérêt clinique de l'IRMf et des méthodes d'exploration fonctionnelle de l'activité et de l'interactivité cérébrales

Giovanni de Marco, C. Menuel, R. Guillevin, J.- Vallée, P. Lehmann, S. Fall, V. Quaglino, B. Bourdin, B. Devauchelle, J. Chiras

To cite this version:

Giovanni de Marco, C. Menuel, R. Guillevin, J.- Vallée, P. Lehmann, et al.. Intérêt clinique de l'IRMf et des méthodes d'exploration fonctionnelle de l'activité et de l'interactivité cérébrales : considérations physiques et neurophysiologiques. Journal de Neuroradiologie / Journal of Neuroradiology, 2008, 35 (3), pp.131 - 143. 10.1016/j.neurad.2007.12.002 . hal-03882675

HAL Id: hal-03882675

https://hal.parisnanterre.fr/hal-03882675

Submitted on 7 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Intérêt clinique de l'IRMf et des méthodes d'exploration fonctionnelle de l'activité et de l'interactivité cérébrales : considérations physiques et neurophysiologiques

Clinical interest of fMRI and functional exploration methods of brain activity and interactivity: Physical and neurophysiological considerations

G. de Marco[a,*], C. Menuel[b], R. Guillevin[b,1], J.- N. Vallée[c], P. Lehmann[c], S. Fall[a], V. Quaglino[d], B. Bourdin[d], B. Devauchelle[e], J. Chiras[b]

[a] *Laboratoire de traitement de l'image médicale, UPJV, CHU NORD, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex, France*
[b] *Service de neuroradiologie, hôpital Pitié-salpêtrière, 75651 Paris, France*
[c] *Service de neuroradiologie, CHU NORD, 80054 Amiens cedex, France*
[d] *Laboratoire ECCHAT (EA 2092), département de psychologie, UPJV, 80054 Amiens cedex, France*
[e] *Service de chirurgie maxillofaciale et stomatologie, CHU d'Amiens, hôpital Nord, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex 01, France*

Journal of Neuroradiology (2008) **35**, 131—143
doi:10.1016/j.neurad.2007.12.002

MOTS CLÉS
Plasticité cérébrale ;
IRM fonctionnelle ;
BOLD ;
Maladies neurodégénératives ;
Maturation ;
Connectivité effective

Résumé Après un bref rappel sur les bases physiologiques et physiques du signal *blood oxygen level-dependent* (BOLD), nous décrivons les récentes approches d'exploration fonctionnelle de l'activité et de l'interactivité cérébrales mesurées en IRMf, permettant d'appréhender le fonctionnement cérébral normal et ses dysfonctionnements. Nous présentons différentes méthodes d'analyse de l'interactivité cérébrale applicables en clinique et nous détaillons les concepts de connectivité fonctionnelle et effective qui permettent d'étudier la plasticité cérébrale qui se produit chez l'enfant au cours de la maturation (ex. dyslexie), chez l'adulte au cours du vieillissement (ex. démence de type Alzheimer) ou encore dans le cas de la schizophrénie ou de la maladie de Parkinson. L'étude de circuits spécifiques en réseaux doit permettre de cerner de façon plus réaliste le fonctionnement dynamique du système nerveux central qui sous-tend de nombreuses fonctions, tant dans des conditions physiologiques normales que pathologiques, et donc d'améliorer le diagnostique et la prise en charge des pathologies neurologiques.
© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Brain plasticity;
Functional MRI;
BOLD;
Neurodegenerative diseases;
Maturation;
Effective connectivity

Summary After having provided a brief reminder of the principle of the blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast effect, the physiological bases of brain activity and the concepts of functional integration and effective connectivity, we describe the most recent approaches, which permit to explore brain activity and putative networks of interconnected active areas in order to examine the normal brain physiology and its dysfunctions. We present various methods and studies of brain activity analysis clinically applicable, and we detail the concepts of functional and effective connectivity, which allow to study the cerebral plasticity which occurs at the child's during the maturation (e.g., dyslexia), at the adult during the ageing (e.g., Alzheimer disease), or still in schizophrenia or Parkinson disease. The study of specific circuits in networks has to allow defining in a more realistic way the dynamic of the central nervous system, which underlies various cerebral functions, both in physiological and pathological conditions. This connectivity approach should improve the diagnostic and facilitate the development of new therapeutic strategies.

Introduction

Un grand nombre de marqueurs neurophysiologiques de l'activité cérébrale, synthétisé grâce à la biologie moléculaire, a permis de sonder les propriétés biologiques et biophysiques du tissu cérébral et d'étudier les mécanismes neurobiologiques qui les sous-tendent. En parallèle, une meilleure compréhension des mécanismes dynamiques cérébraux est apparue grâce à l'évolution de différentes techniques d'exploration de l'activité cérébrale et au développement de méthodes de traitement et d'analyse du signal. Au premier chef, citons les techniques électrophysiologiques telles que l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) qui représentent des outils de choix pour l'étude de la dynamique temporelle du signal électrique à l'échelle des cellules. Aussi, de nombreuses découvertes ont été faites sur le cerveau au cours de ces deux dernières décennies, aussi bien sur sa structure que sur son organisation et son fonctionnement, notamment grâce à l'imagerie qui apporte une dimension supplémentaire à l'étude du cerveau.

L'imagerie fonctionnelle a permis de progresser de façon significative dans l'univers des sciences cognitives, tout d'abord avec la Tomographie par émission de positons (TEP) et ensuite avec l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Ces deux techniques d'imagerie fonctionnelle sont sensibles à des variations locales de flux et de volume sanguins cérébraux. L'IRMf présente l'avantage d'être sensible à de très faibles variations locales de la concentration sanguine en oxygène, d'être non invasive et d'avoir une bonne résolution spatiotemporelle comparée à la TEP. Les mécanismes à partir desquels l'apport vasculaire s'adapte aux changements de l'activité neuronale ne sont pas encore parfaitement compris. Cette adaptation du couplage neurovasculaire serait restreinte localement dans l'espace et dans le temps.

Ainsi, des chercheurs recueillent, à partir des techniques EEG, MEG et IRMf [1], des informations qui se déroulent à des échelles temporelles et spatiales très différentes, séparément ou à partir d'acquisitions simultanées EEG/IRMf par exemple [2]. Le couplage des techniques électrophysiologiques et d'imagerie devrait permettre d'obtenir une imagerie cérébrale de haute résolution spatiotemporelle, d'améliorer notre connaissance sur le couplage neurovasculaire et potentiellement de fournir des indications précoces sur les dysfonctionnements cérébraux [3]. En dépit du manque d'information concernant le couplage neurovasculaire, les cliniciens devraient pouvoir bénéficier dans les prochaines années de l'évolution des différentes modalités d'imagerie et des méthodes avancées d'analyse du signal, d'un arsenal technique complémentaire et de nouvelles sondes biologiques (biomarqueurs) qui lui permettront de pouvoir mieux quantifier les processus physiopathologiques pour un meilleur diagnostic des maladies neurologiques.

Physiologie et mesure de l'activité cérébrale en EEG/MEG

L'activité corticale et sous-corticale (thalamus, noyaux caudés, putamen, locus cœruleus, noyaux accubens) mesurée en IRMf serait le pendant d'une cascade d'événements métaboliques de nature électrique et biochimique qui se déroule au sein des cellules neuronales, gliales et, en particulier, les cellules astrocytaires situées à proximité des synapses [4]. Ces cellules joueraient un rôle essentiel, notamment dans la recapture du glutamate (neuromédiateur) qu'ils délivrent aux terminaisons axonales sous la forme de glutamine. Cette activité synaptique et dendritique, intégrée sur quelques millimètres de tissu neural, présenterait un rendement énergétique (production d'ATP) relativement faible, mais refléterait néanmoins les fluctuations lentes des potentiels de champ locaux, symbolisant des entrées électriques plutôt que des décharges de sortie. Les courants ioniques produits par le potentiel d'action des axones et les activités synaptiques génèrent des potentiels de champ extracellulaires [5]. L'enregistrement de l'activité neuronale avec des microélectrodes situées à distance d'un groupe de neurones capture des signaux électriques qui renseignent sur l'activité de sortie des neurones qui déchargent ensemble de façon synchrone et aussi sur l'activité synaptique et dendritique produite par les afférences [6]. Les deux informations peuvent être dissociées pour fournir l'activité rapide des groupes de neurones et le potentiel lent de champ local qui donne des informations locales intégratives (potentiel postsynaptique excitateur et inhibiteur, oscillation du potentiel de mem-

brane). Les techniques EEG/MEG sont sensibles à un très large spectre d'oscillations neuronales, aux variations de potentiels postsynaptiques ainsi qu'aux décharges rapides pour des volumes de population neuronale relativement faibles (environ 50 000 neurones).

Physiologie et mesure de l'activité cérébrale en IRMf

Les variations hémodynamiques corrèlent faiblement avec l'activité rapide des neurones et fortement avec le potentiel lent de champ local. La mesure du signal en IRMf reflèterait l'activité d'entrée des neurones et les processus intracorticaux associés. Il a été montré également à partir d'enregistrements unitaires que la fréquence des décharges neuronales était globalement reliée au signal IRMf [4]. Ainsi, le contraste obtenu en IRMf décrit également sous l'acronyme « BOLD » (*Blood Oxygen Level Dependant*) représenterait la signature des conséquences électrique, énergétique et hémodynamique de l'activité du cerveau. Comme évoqué précédemment, les mécanismes qui conduisent de l'activité neuronale à l'activité BOLD sont difficilement quantifiables, puisque partiellement élucidés. Malgré un certain nombre d'incertitudes sur la description exacte des mécanismes microscopiques à l'origine de l'activité neurovasculaire, une stimulation perceptive, cognitive ou somesthésique réalisée dans l'IRM engendre dans différentes régions du cerveau une cascade de processus métaboliques qui accompagne l'activité neuronale. La réponse hémodynamique à cette demande implique une augmentation des flux et volume sanguins cérébraux qui varieront dans chaque voxel activé. Ce signal BOLD évoluera au cours du temps en fonction de la demande métabolique et de la localisation des régions cérébrales impliquées, en relation avec les conditions d'oxygénation, de flux et de volumes sanguins cérébraux. Puisqu'il s'agit en fait d'une technique de mesure indirecte de l'activité électrique et métabolique et que la réponse hémodynamique est difficilement quantifiable, alors un signal de référence (ligne de base ou contrôle) est indispensable, notamment dans le cas d'une étude d'exploration fonctionnelle de l'activité cérébrale (cf. ci-dessous), pour vérifier si les variations de signal induites par une composante d'intérêt de la tâche diffèrent statistiquement de celles de la ligne de base. Cette méthode de soustraction sera notamment utilisée dans le cas de la comparaison de conditions expérimentales.

Origine et contraste du signal BOLD

L'IRMf utilise comme agent de contraste une substance endogène, l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes. Soumise à un champ magnétique statique, l'hémoglobine présente des propriétés magnétiques qui diffèrent suivant qu'elle est liée ou non à l'oxygène moléculaire. La désoxyhémoglobine (hémoglobine sans oxygène) présente des propriétés paramagnétiques (électrons non appariés) qui perturbent localement le champ magnétique. Les différences de susceptibilité magnétique qui s'en suivent s'accompagnent d'une création de gradients de champ magnétique microscopiques intraglobulaires et intravasculaires qui vont s'étendre jusque dans le milieu périvasculaire. La conséquence immédiate de ce champ inhomogène est un déphasage des spins (protons) tissulaires dans le voisinage des vaisseaux, une diminution du temps de relaxation transversale T2* et donc une chute de l'intensité de signal. Ainsi, le signal IRMf, induit et modulé par différents processus électriques et métaboliques, apparaît dans le voxel de l'image et dans les premiers instants de la mesure sous forme d'une intensité de signal légèrement diminuée (pas toujours observable sur les imageurs cliniques de 1,5 T). On peut noter ici que cette réponse initiale, bien qu'inconstante, pourrait constituer un marqueur temporel précoce (< 1 seconde) de l'activité neuronale et métabolique, puisqu'elle précède les effets dynamiques de flux. L'accroissement de flux consécutif à l'activité métabolique va enrichir et diluer le compartiment vasculaire en oxyhémoglobine (hémoglobine chargée en oxygène) diamagnétique (appariement des électrons). Ce flux va avoir pour conséquence de réhomogénéiser le champ magnétique statique et donc d'induire une augmentation de l'intensité de signal qui atteindra un maximum (environ 4 à 6 secondes). L'amplitude maximale sera maintenue en fonction de la durée de la période d'activation. À l'arrêt de la phase d'activation, le flux et le volume sanguins vont diminuer, cela se traduira par un retour progressif de l'intensité de signal vers la ligne de base.

Le contraste BOLD est obtenu classiquement en IRM à partir d'une séquence de type Écho-Planar (EPI) de type écho de gradient sensibilisée aux effets de susceptibilité magnétique. Cette technique d'imagerie multicoupe représente à l'heure actuelle la technique d'acquisition la plus rapide et permet de couvrir l'ensemble du cerveau en moins de deux secondes. Cette séquence présente une sensibilité accrue à de faibles variations locales du champ magnétique qui seront d'autant plus importantes que l'intensité du champ magnétique sera élevée. L'apport des hauts champs magnétiques (3T et au-delà) en IRMf est incontestable, puisqu'il permet d'obtenir une meilleure résolution spatiale des images (possibilité de diminuer la taille du voxel du fait d'une augmentation du rapport signal sur bruit), d'accroître la sensibilité au contraste BOLD (accroissement des effets de susceptibilité), d'améliorer la spécificité microvasculaire [7] et permettre une meilleure utilisation des paradigmes événementiels [8]. Néanmoins, se pose le problème de la persistance des bruits physiologiques (cardiaques, respiratoires) et de l'augmentation des distorsions géométriques qui apparaissent dans les images EPI en raison d'artefacts d'inhomogénéité de champ magnétique situés habituellement aux interfaces entre l'air et l'os (à proximité des sinus de la face et de la base du crâne) ; elles vont s'accroître avec l'augmentation du champ magnétique et donc dégrader la résolution spatiale du signal IRM. Le développement des antennes parallèles en réseau phasé (multicanaux) est un moyen efficace de diminuer les temps d'acquisition, d'accroître le rapport signal sur bruit et donc d'améliorer la résolution spatiale.

Exploration fonctionnelle de l'activité cérébrale

Que ce soit dans le domaine de la recherche en neurosciences ou celui de la pratique clinique, les résultats

fonctionnels apparaissent classiquement en IRMf sous-forme d'une cartographie paramétrique statistique qui exprime des activités relatives suivant la question la plus communément posée : où ça se passe ? Ainsi la plupart des études d'imagerie fonctionnelle s'attache le plus souvent à localiser des fonctions cérébrales en modélisant par une fonction canonique (modèle linéaire général) la forme de la réponse hémodynamique évoquée par une composante spécifique d'une tâche cognitive, somesthésique et/ou sensorimotrice donnée. Voyons à titre d'exemple, comment certains patterns d'activités peuvent se modifier dans le cas de pathologies reliées à la sclérose en plaques (SP), l'accident vasculaire cérébral (AVC), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la maladie de Parkinson.

Sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique et accident vasculaire cérébral

Bien que la sclérose en plaques et l'accident vasculaire cérébral soient sur le plan pathophysiologique différents, un certain nombre d'études en IRMf a montré, chez des patients atteints de SP, une plasticité semblable à celle observée chez des patients qui ont un AVC (Fig. 1). Dans le cas d'une tâche motrice, Filippi et al. ont observé que le cortex sensorimoteur est plus largement activé chez les patients SP comparativement à des sujets témoins [9]. Les patterns d'activités d'une simple tâche d'un mouvement moteur observés chez des patients SP ou AVC ressembleraient à des patterns d'activités d'une tâche motrice complexe de sujets témoins, témoignant d'une réorganisation corticale chez ces patients. La masse lésionnelle serait corrélée avec l'étendue et l'intensité des activations. De même, de fortes corrélations ont été retrouvées entre la masse lésionnelle, les concentrations de *N*-acétyl-aspartate mesurées par spectroscopie protonique et la fraction d'anisotropie (mesurée en imagerie par tenseur de diffusion) qui apprécie dans quelle mesure la diffusion des molécules d'eau est contrainte dans l'espace ; sa diminution peut être interprétée, en partie, comme le témoin d'une démyélinisation [10]. Dans le cas de tâches cognitives de mémoire et d'attention [11], l'activation serait aussi plus élevée chez les patients SP comparée à celle des sujets témoins. Là encore, les patterns d'activités sont corrélés à la masse lésionnelle. Il a été suggéré des phénomènes d'adaptation qui pourraient limiter les symptômes de la maladie chez les patients SP. Une nette corrélation inverse a été observée également entre le degré d'asthénie et le nombre de régions activées dans le cas d'une tâche motrice. Il est tentant de conclure que l'asthénie chez des patients SP apparaîtrait lorsque la capacité de recrutement du réseau diminue [12]. Les différences individuelles proviendraient principalement de la localisation de la lésion.

La sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot correspond à l'atteinte des neurones moteurs situés dans

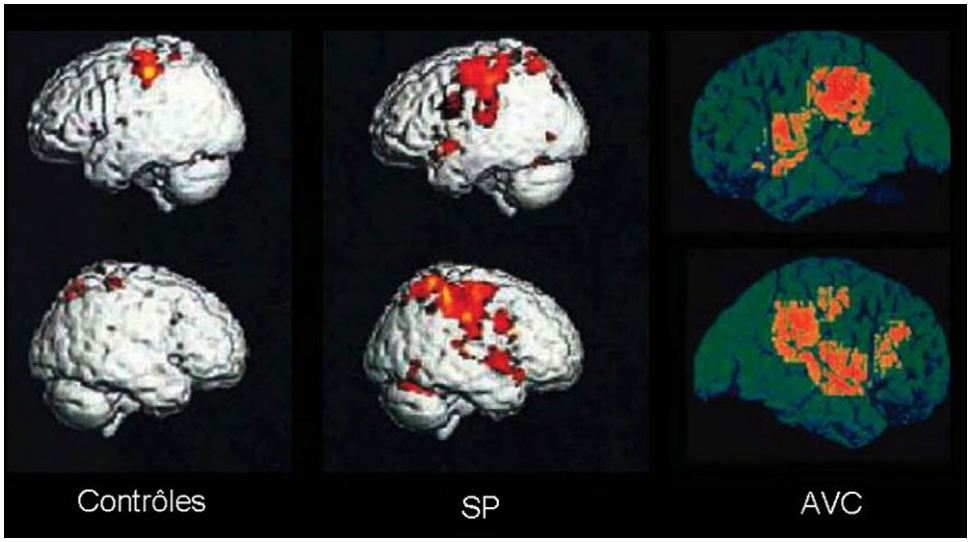

Figure 1 Comparaison de la réorganisation du système moteur chez des patients porteurs de sclérose en plaques (SP) et d'un patient récupérant d'un accident vasculaire cérébral (AVC) : dix sujets sains témoins ; dix patients SP avec syndrome cliniquement isolé et hémiparésie droite ; un patient récupérant d'une hémiparésie après un AVC sous-cortical avec lésion du bras postérieur de la capsule interne. Les activités ont été obtenues à partir d'une tâche motrice de la main droite (mouvement d'opposition des doigts avec le pouce). Notez des aires corticales largement plus activées et plus étendues chez les patients SP et AVC comparativement aux sujets témoins. Chez les patients SP et AVC, l'amélioration de la fonction est accompagnée d'une importante augmentation bilatérale de l'activité du système sensorimoteur.

Figure 1 Comparison of reorganization in the motor system in multiple sclerosis (MS) and stroke. Task in all studies: sequential fingers-to-thumb opposition with the right hand. Controls: 10 healthy controls subjects, 10 MS patients with a clinically isolated syndrome (CIS), with previously right-sided hemiparesis, and activation in one subject recovered from hemiparesis after subcortical stroke with a lesion in the posterior limb of the internal capsula. The activation was obtained starting from a motor task of the right hand (movement of opposition of the fingers with the inch). The figure shows the areas that activated more in the patients than in the 10 healthy control subjects. In both MS and stroke, improvement of function is accompanied by a large increase of activation of the bilateral sensorimotor system.

la corne antérieure de la moelle et les noyaux moteurs des derniers nerfs crâniens. Une neurodégénérescence progressive des neurones moteurs supérieurs et inférieurs se produirait dans le cerveau. La pathologie des neurones moteurs supérieurs regroupe le cortex moteur primaire et prémoteur, entraînant une dégénérescence des faisceaux de fibres motrices avec présence de gliose le long du tractus pyramidal. Bien que les mêmes structures soient impliquées dans l'AVC et la SP, la physiopathologie de la SLA est très différente. Au cours d'une tâche motrice simple, les patients SLA, AVC et les volontaires sains expriment une activation bilatérale du cortex moteur primaire qui s'étend dans le cortex prémoteur postérieur (aire de Brodmann 6), dans le cortex prémoteur latéral inférieur, l'aire motrice supplémentaire (AMS) et le cortex pariétal (aire de Brodmann 40). Chez les patients SLA, le nombre de voxels activés dans les aires de Brodmann 6, 40 et AMS (déplacé vers la pré-AMS) est plus élevé. Ces résultats, comparables à ceux observés chez des patients SP et AVC, suggèrent pour les lésions du système moteur un réseau d'activités restreint. La réorganisation corticale et la récupération de la fonction motrice s'effectueraient suivant un mode commun pour ces trois pathologies.

Maladie de Parkinson

Les études fonctionnelles confirment dans la maladie de Parkinson (MP) une altération des fonctions sous-corticales et, en particulier, des noyaux gris centraux. En conformité avec un modèle de circuit « noyaux gris centraux thalamus », les études fonctionnelles réalisées à partir d'une tâche motrice autocommandée (sans stimulus extérieur) ont montré une activation défectueuse dans les aires corticales frontales chez des patients temporairement exemptés de médicaments dopaminergiques. Il a été montré que le cortex préfrontal médial droit (ou pré-AMS) présentait une activation diminuée pendant le mouvement moteur. Cette hypoactivité relative pouvait être partiellement inversée à partir d'une thérapie dopaminergique. Contrairement au modèle de circuit « noyaux gris centraux thalamus », le cortex prémoteur latéral, le cortex cingulaire rostral et le cortex pariétal ont montré une activité symptomatique augmentée chez les patients MP comparée à celle des sujets témoins. Cette hyperactivité était interprétée comme un mécanisme compensatoire qui contrebalancerait les circuits moteurs striatofrontaux défectueux. Le cortex prémoteur latéral et le cortex moteur cingulaire seraient impliqués dans la conduite interne volontaire de l'action chez des sujets sains. Chez les patients MP, les plus grands déficits moteurs apparaissent lorsque les mouvements doivent être autocommandés, alors qu'un indice externe permet d'améliorer nettement la performance du mouvement [13].

Néanmoins, il semblerait que l'activité corticale soit très influencée par la spécificité de la tâche motrice. En effet, l'activité de l'AMS chez les patients MP serait atténuée lorsque la performance motrice sous-tend un contrôle cognitif ou visuel, c'est-à-dire, lorsque le début du mouvement est librement décidé. En revanche, l'AMS peut être hyperactive si la complexité du mouvement des doigts augmente ou lorsque le sujet réalise en présence d'un distracteur une tâche de mouvement des doigts qu'il maîtrise parfaitement (Fig. 2).

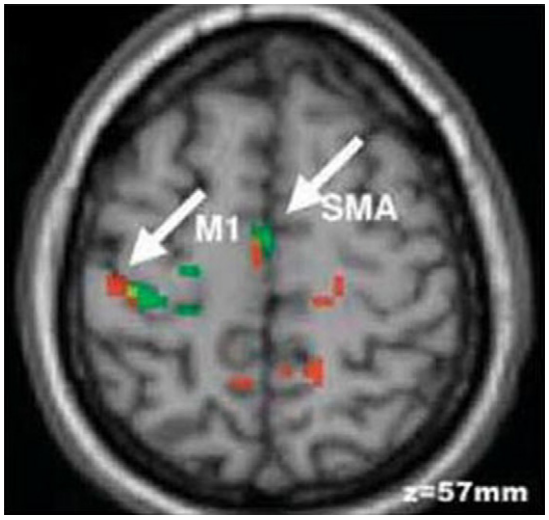

Figure 2 Superposition sur une image anatomique de l'activité des patients atteints de la maladie de Parkinson (MP). Cette activité est corrélée à la performance et à des aires de signal BOLD significativement diminuées chez des patients MP avant qu'ils soient traités par le levodapa (vert, $p < 0{,}001$), comparativement à des sujets témoins (rouge, $p < 0{,}005$). On observe un recouvrement significatif des activités dans les régions M1 et AMS (jaune).

Figure 2 Overlay on anatomic image of activation in Parkinson disease (PD) patients. This activation was correlated with performance and areas with significantly lower BOLD signal in PD patients before levodopa treatment (green, $p < 0.001$), as compared to a healthy control group (red, $p < 0.005$). Overlap of significant activations can be seen in SMA and M1 (yellow).

Nous savons que l'aire motrice supplémentaire est impliquée dans la préparation et l'exécution motrice. La réorganisation corticale peut être le résultat d'une adaptation pharmacologiquement induite par le système moteur. De plus, il est fort probable que la connectivité fonctionnelle module l'activité entre les aires corticales. Il existe une preuve de couplage réduit entre le cortex prémoteur et le cortex frontal lorsque les patients MP prêtent attention à leur action. Les études de la stimulations magnétique transcrânienne (TMS) ont montré une connectivité fonctionnelle entre le cortex moteur primaire et le cortex prémoteur chez des sujets sains. Cependant, reste à clarifier comment l'activité anormale observée dans le cortex prémoteur dorsal influence l'excitabilité dans la région motrice primaire et pourquoi cette interaction motrice/prémotrice est altérée chez les patients MP [13].

Exploration fonctionnelle de la connectivité cérébrale

L'approche statistique univariée, appliquée dans les exemples cliniques précédents, qui permet de faire émerger du cerveau des activités, ne permet pas de comprendre comment les régions cérébrales interagissent les unes avec les autres pour modifier leur activité. Elle ne permet pas en l'occurrence de répondre à la question : comment ça se

passe ? Aucune information dynamique sur la relation interrégionale cérébrale n'est accessible à partir d'une telle méthode d'analyse. Autrement dit, cette méthode statistique classique ne permet pas d'étudier les covariations (ou interactivité) entre les différentes aires cérébrales engagées dans une tâche cognitive. Nous allons voir succinctement différentes approches qui permettent d'analyser le cerveau comme des régions interconnectées et nous décrirons plus en détail une méthode d'analyse statistique qui permet de modéliser des structures (régions) et des circuits spécifiques en réseau.

Des concepts émergent et permettent d'aborder en IRMf l'étude de l'interactivité fonctionnelle. En définissant des populations de neurones comme des réseaux locaux reliés transitoirement par des connexions dynamiques, réciproques et largement distribuées, Varela et al. [14] proposent de faire une distinction entre des réseaux locaux et des réseaux « large échelle ». Un réseau local serait défini comme une quantité de tissu nerveux d'environ 1 cm qui synchroniserait son activité sur la base d'une cytoarchitecture locale et à partir de connexions monosynaptiques dont les délais de conduction atteindraient 4 à 6 ms. Par exemple, dans les colonnes du cortex visuel primaire séparées de 2 à 7 mm, les neurones partageant des propriétés similaires agiraient de façon synchrone. En revanche, les connexions dynamiques « large échelle » seraient définies comme des interactions entre des régions distantes reliées entre elles par des circuits de faisceaux de fibres. Un réseau large échelle concernerait des assemblées de neurones qui sont séparées de plus d'un centimètre et synchroniseraient leur activité à partir des voies polysynaptiques dont les délais de transmission dépasseraient les 8 à 10 ms. Par exemple, des assemblées de neurones situées entre les lobes occipital et frontal seraient séparées par des dizaines de millisecondes en temps de transmission. Cette dichotomie de la circuiterie du cerveau en réseaux locaux et « large échelle », respectivement servirait de base neurale pour appuyer l'hypothèse que l'architecture fonctionnelle cérébrale agirait suivant les principes de ségrégation et d'intégration fonctionnelles [15].

Le principe d'intégration fonctionnelle, connu également dans le domaine de l'électrophysiologie, a été utilisé pour l'analyse des potentiels évoqués obtenus à partir d'enregistrements multipolaires [16]. Bien que le principe de ségrégation se rapporte à des processus fonctionnels engagés spécifiquement dans des régions spécialisées et/ou localisées, nous savons maintenant que les fonctions du cerveau sont mieux appréhendées sur la base du principe d'intégration fonctionnelle qui prend en compte les flux dynamiques d'informations qui transitent à travers différentes régions cérébrales largement distribuées [14]. Dans une telle approche, ce ne sont pas seulement des régions cérébrales isolées qui sont supposées traiter l'information, mais un ensemble de régions cérébrales interconnectées qui interagissant de manière cohérente et dynamique. Ainsi sur la base du principe d'intégration, les relations fonctionnelles qui existent entre plusieurs régions cérébrales vont pouvoir être analysées.

Ce concept d'intégration fonctionnelle bien adapté à l'analyse des données en neuroimagerie va permettre d'identifier des systèmes fonctionnels distribués et d'étudier la connectivité fonctionnelle et effective. La connectivité fonctionnelle est définie comme une corrélation temporelle existante entre des évènements neurophysiologiques proches ou distants [17]. La connectivité effective reflète l'influence qu'un système neural exerce sur un autre système neural [18]. La connectivité effective dépend principalement d'un modèle théorique (neurobiologique ou neuroanatomique) faisant état de connaissances préalables d'aires interconnectées et d'un modèle mathématique spécifiant une structure de corrélations/covariances du réseau à examiner.

Analyse spectrale de l'interactivité cérébrale

La forme de la réponse hémodynamique, en plus d'être régionalement différente chez un même sujet, varie d'un sujet à l'autre pour des sujets du même âge et encore plus largement entre des sujets d'âges différents [19]. L'analyse de la connectivité fonctionnelle réalisée dans le domaine spectral (fréquentiel) peut permettre de s'affranchir de la variabilité interrégionale de la fonction de réponse hémodynamique et de la nature multifréquentielle du signal hémodynamique. En effet, le signal mesuré en IRMf dans certaines régions du cerveau est souvent détérioré par un bruit physiologique de nature bien structurée, notamment celui induit par les pulsations respiratoires et cardiaques. De telles variabilités interrégionales sont susceptibles d'affaiblir les corrélations estimées dans le domaine temporel et indépendamment de l'activité neuronale sous-jacente [20]. Les artéfacts qui habituellement perturbent la forme de la fonction de réponse hémodynamique peuvent être plus facilement contrôlés dans le cas de l'utilisation d'une analyse spectrale du signal, puisque les corrélations peuvent être calculées cette fois à une fréquence spécifique ou dans une bande de fréquences bien définie.

Cette démarche d'analyse de la connectivité fonctionnelle dans le domaine des fréquences n'est pas innovante. Elle a déjà été appliquée dans le domaine de l'électrophysiologie concernant de nombreux travaux [21]. La méthode spectrale permet d'extraire un ensemble de paramètres, tels que la phase et la cohérence qui reflètent des informations précises sur la dynamique temporelle d'un signal supposé linéaire [22]. L'analyse de cohérence appliquée à des signaux d'origine physiologique est connue en EEG et en MEG. Elle a été appliquée aussi bien chez des sujets témoins [23] que dans le cas de patients présentant des crises d'épilepsie ou des tumeurs cérébrales [24]. En IRMf, l'analyse spectrale a permis d'identifier des patterns d'activités hémodynamique dans le cas d'une tâche composée de stimuli visuels et auditifs [25], de mettre en évidence dans les régions occipitales par exemple, une dépendance entre la durée d'un stimulus visuel et le déplacement de la phase de la réponse hémodynamique [26], ou encore d'identifier des régions interconnectées lors d'une tâche visuomotrice. Malgré qu'elle présente un certain nombre d'avantages, la méthode spectrale est très peu utilisée en clinique sur des données d'IRMf.

Analyse temporelle de l'interactivité cérébrale

Les régions cérébrales activées et potentiellement connectées entre elles peuvent être mises en évidence en IRMf à

l'aide de techniques statistiques dîtes multivariées. Nous retiendrons parmi celles-ci, les méthodes d'analyse de la structure de covariance [27], d'analyse en composantes principales [28], d'analyse en composantes indépendantes [29], de modèles autorégressifs [30], ou encore de modèles génératifs de type Bayesien [31,32]. Enfin, nous citerons la méthode de modélisation par équations structurelles (SEM) [33,34]. Les modèles structuraux sont probablement les modèles statistiques actuellement les plus utilisés par la communauté neuroscientifique pour l'étude de la connectivité effective. Cette technique de modélisation des données d'imagerie suppose un modèle théoriques et/ou empiriques de connexions et l'existence de relations causales entre les régions impliquées dans le modèle. En outre, la SEM qui analyse la structure de covariance des données théoriques et observées ne fait que confirmer (suivant la complexité du modèle) les hypothèses théoriques. Les lecteurs désireux d'approfondir et d'appliquer cette méthode sur des données d'imagerie trouveront de nombreux détails méthodologiques dans l'article [35].

Comme évoqué précédemment, l'approche de la connectivité effective permet d'étudier des circuits spécifiques en réseaux et leur modulation et l'analyse de circuits spécifiques cérébraux peut être réalisée à partir de la méthode SEM. Cette méthode a déjà été appliquée en clinique pour évaluer certaines pathologies neurologiques comme, par exemple, la schizophrénie, la maladie de Parkinson ou la dépression [36]. Brièvement, il s'agit d'une méthode d'analyse multivariée des données qui consiste à confirmer un modèle théorique (neuroanatomique). Chaque relation (connexions) testée dans le modèle doit être fondée sur des bases théoriques. Ainsi la conception du cadre théorique nécessite une grande rigueur scientifique, la question clinique doit être clairement posée et pertinente, la problématique correctement argumentée et les hypothèses vérifiées. Cette méthode mathématique considère le cerveau comme un système dynamique instantané, composé d'une multitude de circuits en réseau reliant différentes aires fonctionnelles. Ainsi, les aires corticales recrutées au cours de l'activité et les fonctions cérébrales seront intégrées au sein de réseaux dynamiques spécifiques.

Puisque le concept d'intégration fonctionnelle suppose qu'il existe une dynamique large échelle entre les régions interconnectées, les fonctions cérébrales vont s'exprimer au sein de ces circuits en réseau. Dans ce système, les fonctions cérébrales sont incluses dans des réseaux spécialisés qui se dynamisent en fonction de la demande (activation/désactivation) et de la nature de la tâche cogni-

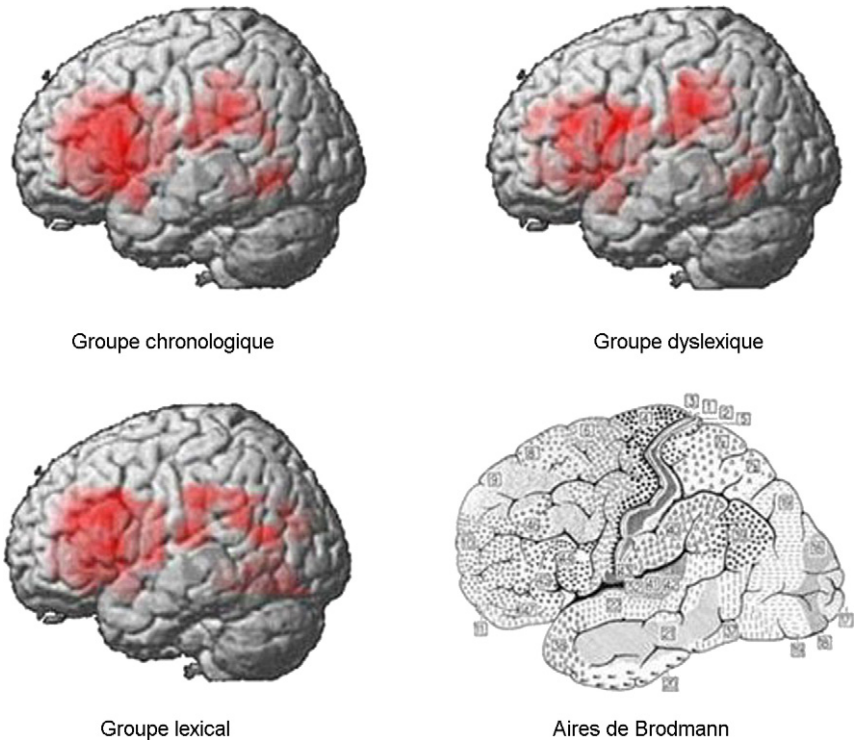

Figure 3 Superposition des régions activées sur le rendu sagittal 3D de l'hémisphère gauche pour chacun des trois groupes concernant le contraste pseudomots versus mots. Seule une analyse statistique à effets fixes ($p = 0{,}05$, non corrigé) a pu être réalisée dans cette étude en raison d'un petit nombre de sujets par groupe ($n = 6$). Les aires de Brodmann 37, 40, 44/45 apparaissent clairement activées dans chacun des groupes. Le modèle de circuits en réseau sera construit sur la base de ces trois aires fonctionnelles, après extraction des séries temporelles chez chacun des sujets.

Figure 3 Overlapping of activated regions on a sagittal projection map of the left hemisphere for each of the three groups. Only separated fixed-effect analyses ($p = 0.05$, uncorrected), concerning the pseudowords versus words contrast, has been realized on each group because of a small number of subjects by group ($n = 6$). The areas of Brodmann 37, 40, 44/45 are clearly activated in each of the groups. The putative model in network will be built on the basis of these three functional areas, after extraction of time series to each of the subjects.

tive (phénomènes d'adaptation, de répétition/suppression de l'activité). Les aires cérébrales recrutées sous-tendent plusieurs fonctions, elles sont multisensorielles et peuvent appartenir successivement à plusieurs réseaux fonctionnels différents. Autrement dit, une aire cérébrale donnée ne présenterait pas une fonction unique, mais partagerait ses ressources qui seraient mises à profit dans de multiples circuits en réseau. Nous allons maintenant présenter une étude de connectivité effective réalisée chez l'enfant dyslexique.

Dyslexie développementale

Nous avons débuté cette étude avec des sujets adultes (étudiants), volontaires et normaux lecteurs. Cette étude préliminaire a permis de mettre en exergue les aires cérébrales qui étaient normalement recrutées au cours d'une tâche de lecture de mots et de pseudomots chez l'adulte [37]. Nous avons ensuite étudié en IRM des enfants que nous avons répartis dans trois groupes distincts :

- le groupe des enfants dyslexiques ;
- celui des enfants normaux lecteurs appariés en âge chronologique et ;
- celui des enfants normaux lecteurs appariés en âge lexical.

Les groupes ont été comparés de la manière suivante : le groupe des enfants dyslexiques a été comparé avec celui des enfants normaux lecteurs de même âge chronologique, d'une part, et avec celui des enfants normaux lecteurs de même âge lexical, d'autre part. Nous avons utilisé le même protocole expérimental que celui des adultes et complété les analyses univariées précédentes par une analyse de circuits en réseaux des fonctions cognitives impliquées dans le traitement des pseudomots. Cette étude a permis de mettre en évidence chez les enfants dyslexiques un dysfonctionnement cérébral de la voie dorsale du circuit d'assemblage phonologique [38]. L'analyse statistique univariée, sur la base du contraste pseudomots versus mots, a permis de mettre en évidence pour chaque groupe (Fig. 3) les principales régions recrutées au cours de la tâche de pseudomots : le gyrus supramarginal (aire de Brodmann 40), le gyrus frontal inférieur (aire de Brodmann 44/45) et le gyrus fusiforme (aire de Brodmann 37).

Le modèle de circuits en réseau a été construit sur la base de ces trois aires corticales, communes dans chaque groupe. Les principaux résultats obtenus en terme d'interactivité (coefficients de chemin) ont révélé des différences significatives entre les groupes (Fig. 4).

Chez les enfants dyslexiques, contrairement aux groupes des enfants appariés en âge chronologique et en âge lexical, aucune relation causale n'a pu être vérifiée entre le gyrus supramarginal et le gyrus frontal inférieur. Néanmoins, une connexion statistiquement significative a été démontrée entre le gyrus fusiforme et le gyrus frontal inférieur chez les enfants dyslexiques et dans le groupe des enfants de même âge lexical. Ces résultats ont montré clairement qu'il existait un déficit au niveau de la voie dorsale d'assemblage phonologique chez les enfants atteints de dyslexie développementale.

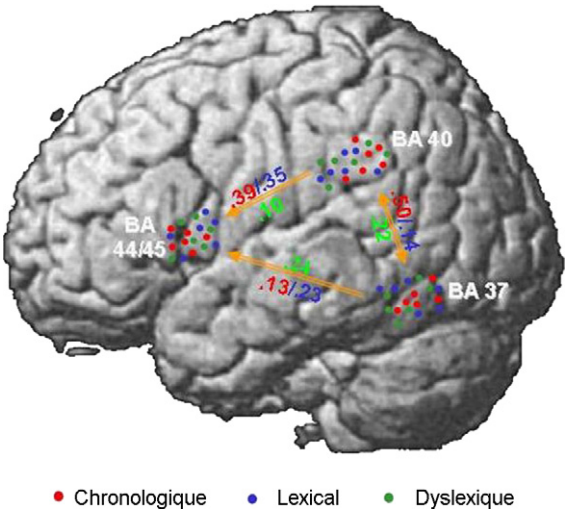

Figure 4 Rendu sagittal 3D de l'hémisphère gauche regroupant 54 régions d'intérêt (3 groupes × 3 Rois × 6 sujets) et montrant le modèle structural théorique (flèches) et les coefficients de chemin obtenus au cours de la lecture des pseudomots pour chacun des groupes. Chaque région d'intérêt apparaît en rouge pour le groupe chronologique, en bleu pour le groupe lexical et en vert pour le groupe dyslexique. Les signaux des voxels activés ont été extraits à partir de ces trois régions cérébrales anatomiquement distinctes: aire de Brodmann 37 (cortex fusiforme), aire de Brodmann 40 (cortex supramarginal) et aires de Brodmann 44/45 (cortex frontal inférieur). Les valeurs des coefficients de chemin apparaissent dans la couleur des régions d'intérêt pour chacun des groupes.

Figure 4 Sagittal projection map of the left hemisphere showing 54 regions of interest (3 groups × 3 Rois × 6 subjects), path diagram (with path coefficient) of pseudoword reading for each group (arrow). Each region of interest is colour-coded according to its group: chronological (red), lexical (blue) and dyslexic (green). Times series of activated voxels were extracted from these three topologically distinct brain regions: Brodmann areas 37, 40 and 44/45. The values of path coefficient appear in the colour ROI for each group.

Exploration anatomique de l'interactivité cérébrale

Précisons qu'il existe aujourd'hui, en dehors des méthodes d'exploration de la connectivité fonctionnelle, des outils qui permettent d'accéder à la connectivité anatomique. La reconstruction des fibres de substance blanche cérébrale obtenue grâce à l'imagerie par tenseur de diffusion associée à la tractographie en illustre un exemple [39]. Cette technique couplée à l'IRMf devrait permettre par exemple de mieux définir les connexions anatomiques directes ou indirectes reliant les différentes aires fonctionnelles de l'ensemble du cerveau [40].

Sclérose latérale amyotrophique

Puisque la SLA est une maladie de la substance blanche, l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) et la technique de tractographie ont permis de mettre en évidence cer-

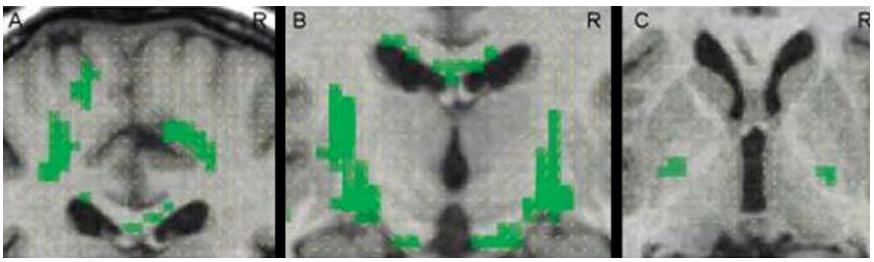

Figure 5 Les voxels (en vert) représentent les régions où la fraction d'anisotropie (FA) est significativement diminuée chez les patients présentant une sclérose latérale amyotrophique (SLA) comparée aux sujets témoins. Les résultats sont superposés sur une image anatomique normalisée pondérée en T1. A Coupe coronale : diminution du paramètre FA observée en dessous du cortex moteur, prémoteur, et dans le corps calleux. B Coupe coronale : diminution bilatérale du paramètre FA observée le long du tractus pyramidal et dans le corps calleux. C Coupe axiale : diminution bilatérale du paramètre FA observée dans le bras postérieur de la capsule interne.

Figure 5 Voxels (green) with significantly decreased fractional anisotropy (FA) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients compared to controls. Statistical results (two-sample t-test) are superimposed on a normalized T1 image. A Bilateral decrease of FA underneath the motor and premotor cortex, and in the corpus callosum in coronal section. B Bilateral decrease of FA along the pyramidal tract and in the corpus callosum in this coronal section. C Axial section of bilateral decrease of FA in the posterior limb of the internal capsule.

taines anomalies des faisceaux de fibres à partir de la mesure du déplacement anisotrope des molécules d'eau le long des fibres, quantifiée à l'aide d'un index de fraction d'anisotropie [41]. Chez les patients SLA, il est observé le long du bras postérieur de la capsule interne une fraction d'anisotropie (FA) diminuée et un coefficient de diffusion apparent (CDA) augmenté [13]. Ce résultat témoignerait d'une réduction de l'intégrité des fibres du tractus pyramidal. De plus, le paramètre FA est significativement diminué dans les pédoncules cérébraux et le tronc cérébral chez les patients SLA comparés aux sujets témoins (Fig. 5). Il est également observé une diminution du paramètre FA dans le faisceau pyramidal du cortex moteur et prémoteur descendant vers le tronc cérébral. Une analyse de régression linéaire a montré une corrélation négative entre la valeur du paramètre FA et le temps de conduction mesuré par la TMS dans les fibres motrices. Ainsi, la technique tractographique appliquée à la SLA pourrait mettre en évidence des anomalies précoces avant même que les symptômes cliniques des lésions du tractus pyramidal soient apparents. Comme pour la SP, l'étendue des lésions anatomiques (mesurées en DTI) devrait être corrélée avec le degré de réorganisation des régions fonctionnelles (mesurée en IRMf).

Exploration pharmacologique de l'interactivité cérébrale

L'IRMf permet d'aborder l'étude du médicament et son influence sur le fonctionnement du système nerveux central [42]. L'IRMf doit permettre d'identifier au niveau neuronal, métabolique et vasculaire, les effets pharmacologiques des médicaments. Le terme de biomarqueur (marqueur biologique) a récemment été adopté, il représente une caractéristique thérapeutique de mesure objective permettant d'évaluer les réponses biologiques normales, pharmacologiques et pathologiques. L'intérêt de ces biomarqueurs est de pouvoir obtenir en IRMf des patterns d'activités associés à des événements biologiques dans le but d'identifier des cibles et de prédire les réponses du médicament [43]. Ces biomarqueurs constituent pour les laboratoires pharmaceutiques un nouveau cadre d'étude pharmacodynamique des médicaments et doivent permettre d'évaluer dans les phases d'essais cliniques leurs effets thérapeutiques (ex. anesthésie).

Un protocole d'étude chez des patients permettant de tester un médicament consisterait à mesurer une modulation directe de l'activité cérébrale induite par l'effet du médicament (ex. effet du médicament versus effet placebo). Cette approche permettrait de mettre en évidence, à partir d'un couplage neurovasculaire intact, des changements de la réponse BOLD (flux, volume, consommation d'oxygène) associés à une modification de l'activité neuronale. Une deuxième approche consisterait à explorer une modulation indirecte de l'activité via des régions pharmacologiquement modifiées (modulation induite à partir d'une tâche spécifique). À titre d'exemple, une étude, réalisée en IRMf chez des patients schizophrènes, a montré l'effet d'un antipsychotique atypique sur l'activité du cortex préfrontal [44].

Schizophrénie

Les patients sont imagés pendant qu'ils réalisent une tâche cognitive de mémoire de travail. Ils ont bénéficié au cours de la première expérience d'un traitement antipsychotique typique, et dans la seconde (six semaines plus tard) d'un traitement antipsychotique atypique (risperidone). La prise de risperidone a montré l'apparition d'une activité dans les aires corticales préfrontales (absente dans le traitement de l'antipsychotique typique) alors qu'aucun changement dans la performance de la tâche n'avait été observé. Cette étude a mis en évidence deux aspects :

- une fonction préfrontale renforcée après traitement par un antipsychotique atypique, probablement via une voie de régulation dopaminergique ;

- l'IRMf semble fournir des biomarqueurs plus sensibles que les indices subjectifs classiquement utilisés dans les tests comportementaux.

Pour pouvoir étudier la spécificité neuronale des médicaments, se pose la question de savoir comment le médicament modifie le couplage neurovasculaire ? Une étude récente [45], comparant des mesures éléctrophysiologiques (potentiels évoqués somatosensoriels) avec des mesures correspondantes du signal BOLD, acquises dans des sessions séparées, a montré qu'il existait une relation linéaire entre ces mesures. La relation entre ces deux types de réponses était modifiée après la prise d'un médicament dopaminergique (sulpiride). Les auteurs ont supposé que le couplage pouvait être modifié à la fois par l'effet du médicament, mais aussi par des effets psychophysiologiques de nature attentionnelle. Plus précisément, les résultats reflétaient des changements d'activité s'exprimant sur une échelle temporelle différente. Dans ce sens, les potentiels évoqués mesurés en EEG témoignaient d'un traitement précoce de l'information et le signal BOLD (réponse lente) du fait d'un traitement plus tardif de l'information était porteur d'un stimulus modulé par des processus attentionnels. Ainsi, le développement d'acquisitions combinées EEG—IRMf et les mesures simultanées de potentiels évoqués et de réponse BOLD seraient un bon moyen pour pouvoir évaluer, dans un contexte pharmacologique et psychologique, l'effet thérapeutique des médicaments.

Exploration fonctionnelle de l'état de repos conscient du cerveau

Il existerait un état mental spontané du cerveau, c'est-à-dire, une activité « en mode par défaut » ainsi défini par

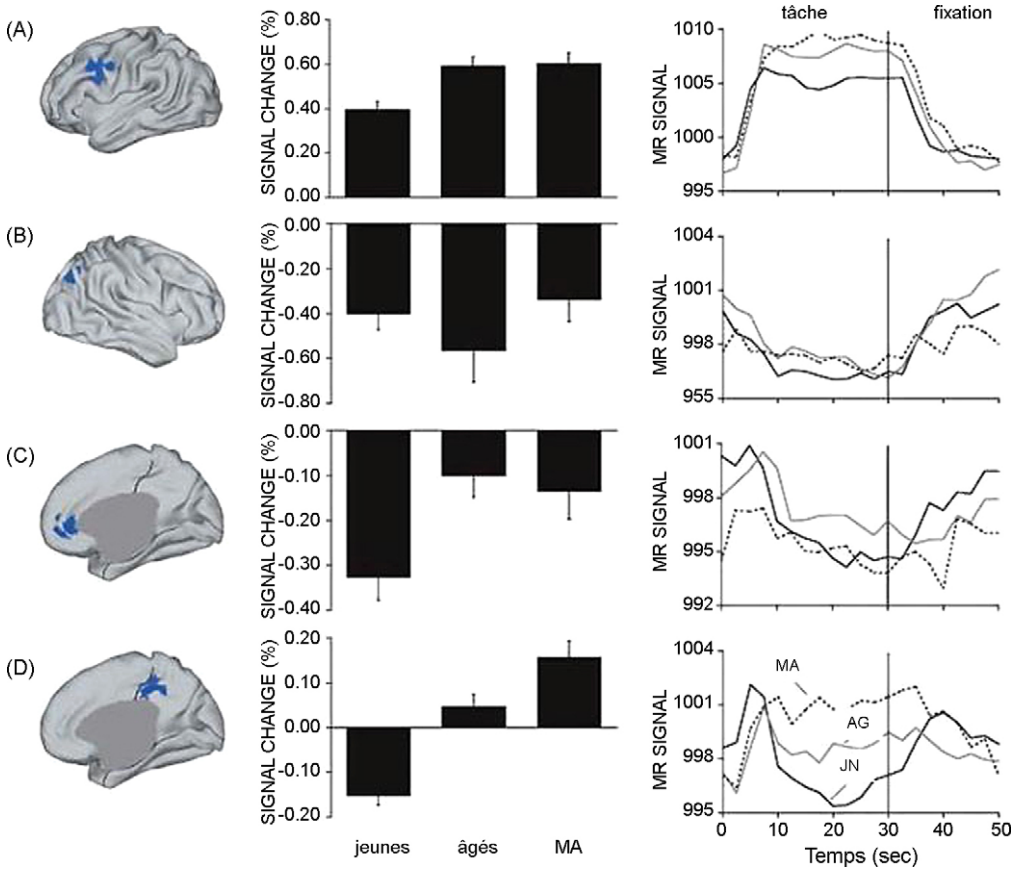

Figure 6 Extrait de l'article de Lustig et al. [49] : analyses régionales montrant les effets de l'âge et de la démence. A gauche, les cerveaux plissés montrent des activités projetées sur le cortex frontal gauche BA 44/6 (A), le cortex pariétal latéral droit BA 40 (B), le cortex frontal médial BA10 (C), le cortex cingulaire postérieur/pariétal médial BA 31 (D). Au centre, les histogrammes indiquent les variations de signal mesurées en termes d'amplitudes moyennes plus barres d'erreurs reliées à l'activité de chaque région dans chaque groupe. À droite, les signaux BOLD de chaque groupe ont été moyennés à partir des points temporels de la tâche active et ceux de la ligne de base (fixation). Notez le maintien de l'activité dans la région cingulaire postérieure (D) chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. MA : patients Alzheimer ; JN : sujets jeunes ; AG : sujets âgés.
Figure 6 Regional analyses showing effects of age and dementia. (Left) Regions are projected onto an inflated representation of the cortex and include left frontal cortex BA 44/6 (A), right lateral parietal cortex BA 40 (B), medial frontal cortex BA 10 (C), and medial parietal-posterior cingulate cortex BA 31 (D). In center are shown mean magnitude estimates with standard error bars for activity in each region for each group, followed by the mean time courses of blood oxygenation level-dependent signal across active task and passive fixation baseline conditions for each group in Right. Note reversed sign of net response and altered time course in the posterior cingulate region (D). MA: Alzheimer patient; JN: young subjects; AG: old subjects.

Gusnard et al. [46]. Cet état mental de repos conscient correspondrait à un état associé à un bruit cérébral Brownien ou à état sous-tendu par des réseaux neuronaux spécifiques [47]. L'activité spontanée permettrait au cerveau de se représenter et de traiter les informations de façon globale et cohérente ou encore de faciliter la réaction aux stimuli en équilibrant les informations excitatrices et inhibitrices que reçoivent en permanence les neurones. Cet état mental serait favorisé par l'absence de stimulations sensorielles et représenterait une large part du fonctionnement cérébral normal. Ces hypothèses correspondraient à un état tonique et conscient du cerveau au repos (ou activité de repos) qui pourrait persister ou s'atténuer lors de l'exécution d'une tâche.

Il a été constaté, par exemple, que le mode par défaut apparaissait dès que l'on retirait son attention d'une cible ou bien lorsque l'on se désengageait d'une tâche de bas niveau. En d'autres termes, le cerveau jouerait un rôle de « disjoncteur », ayant la capacité de suspendre transitoirement son activité « en mode par défaut » indépendamment de la tâche. On peut penser que les fluctuations spontanées de basse fréquence du signal BOLD mesurées au repos pourraient résulter de changements dans la demande métabolique du cerveau. Néanmoins, la fraction d'oxygène ne se modifierait pas pendant cet état de repos. Le phénomène de désactivation induit par la tâche traduirait dans certaines aires cérébrales un niveau d'activité qui serait plus important pendant le repos que pendant la réalisation de la tâche. Une diminution du signal BOLD par rapport à la ligne de base (ou activité négative) permettrait au cerveau de mieux répartir ses ressources en fonction de la demande. Ces différents mécanismes de régulation interne (activation, désactivation) et externe (conscience, monde extérieur) permettraient de maintenir une homéostasie cérébrale normale. Nous allons présenter maintenant une étude sur la maladie d'Alzheimer (maladie neurodégénérative) où ses mécanismes de régulation seraient mis à défaut.

Maladie d'Alzheimer

Comme l'ont montré certaines études en IRMf, les personnes âgées mettraient en place des phénomènes de compensation en recrutant, soit des aires supplémentaires dans les deux hémisphères, soit en augmentant localement leur activité [48]. Cette réorganisation corticale leur permettrait de déjouer le déclin cognitif. Lustig et al. ont observé sur la base du réseau « en mode par défaut », une activité défectueuse chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) [49]. Pour cela, ils ont comparé trois groupes de sujets : jeunes, âgés (sans démence) et MA (Fig. 6).

Ils ont montré, à partir d'une tâche de jugement sémantique (demande cognitive minimale), une différence marquée liée à l'âge et à la maladie d'Alzheimer dans des régions qui se désactivent spontanément chez les jeunes. Bien que le réseau regroupant les régions cingulaires postérieures/pariétales médiales, pariétales latérales et frontales médiales est souvent décrit comme un réseau régulant l'état de repos (ou réseau en «mode par défaut»), ce dernier va dans cette étude permettant de dissocier les trois groupes. Chez les jeunes, la région pariétale latérale exprime une désactivation qui se maintient pendant toute la durée de la tâche ; la région cingulaire postérieure/pariétale médiale montre une augmentation initiale de l'activation qui s'inverse très rapidement et passe en dessous de la ligne de base. Le cortex pariétal latéral semble se désactiver de façon comparable pour les trois groupes. Les désactivations du cortex frontal médial seraient plus réduites chez les personnes âgées (sans démence) relativement aux sujets jeunes. C'est dans le cortex cingulaire postérieur/pariétal médial que les plus grandes différences entre les groupes ont été observées : les jeunes montrent une diminution rapide de l'activité (désactivation), les sujet âgés (sans démence) désactivent plus lentement alors que les patients MA maintiennent une activité positive pendant toute la durée de la tâche.

L'activité soutenue retrouvée dans le cortex cingulaire postérieur/pariétal médial chez les patients MA peut paraître contre intuitive, dans la mesure où une réduction du métabolisme au repos est habituellement observée dans cette région cérébrale. Ce même phénomène a été observé chez des patients schizophrènes. Il semblerait intéressant d'approfondir la relation qui pourrait exister entre cette activité positive inattendue retrouvée dans le cortex cingulaire postérieur et le métabolisme au repos. Les auteurs suspectent que les changements d'activité observés dans le cortex cingulaire postérieur/pariétal médial pourraient être reliés à un cortex entorhinal endommagé. Comme il est décrit dans la littérature, les régions temporales médiales constitueraient une voie de projections majeure de fibres afférentes vers le cortex cingulaire postérieur. Leur désafférenciation pourrait expliquer l'hypermétabolisme constaté au repos dans la région cingulaire. Ainsi, l'activation observée chez les patients MA pourrait refléter une perte de régulation ou d'inhibition. Alternativement, cette activation peut indiquer un phénomène de compensation du fait de régions temporales médiales altérées, probablement par recrutement d'un réseau postérieur alternatif impliqué dans les processus attentionnels. En conclusion, les différences de désactivations liées à l'âge [50], dans la région du cortex cingulaire postérieur, pourraient constituer un marqueur prédictif dans la détection précoce de la maladie d'Alzheimer.

Conclusion

Nous avons présenté dans cet article les bases physiologique et physique du signal BOLD. Nous avons décrit, sur la base d'exemples cliniques, différentes méthodes d'exploration de l'activité et de l'interactivité cérébrales qui permettent d'appréhender les dysfonctionnements neurologiques. Chacune des approches présentées apporte des renseignements distincts et complémentaires dans l'espace et dans le temps. Malgré une mise en œuvre difficile, la combinaison des différentes techniques (EEG, MEG, IRMf, TMS) est prometteuse et devrait permettre à terme l'étude de circuits fonctionnels spécifiques en réseaux, mais également de mieux comprendre les mécanismes de couplage des activités électrique, métabolique et hémodynamique du cerveau.

Références

[1] Singh KD, Barnes GR, Hillebrand A, Forde EM, Williams AL. Task-related changes in cortical synchronization are spa-

tially coincident with the hemodynamic response. Neuroimage 2002;16(1):103—14.
[2] Goldman RI, Stern JM, Engel Jr J, Cohen MS. Acquiring simultaneous EEG and functional MRI. Clin Neurophysiol 2000;111(11):1974—80.
[3] Lee L, Harrison LM, Mechelli A. A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. Neuroimage 2003;19(2 Pt 1):457—65.
[4] Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? Nat Rev Neurosci 2002;3(2):142—51.
[5] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 2001;412(6843):150—7.
[6] Hamalainen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knuutila J, Lounasmaa O. Magnetoencephalography — theory, instrumentation, and application to noninvasive studies of the working human brain. Rev Modern Phys 1993;65:413—97.
[7] de Marco G, Peretti I, Troprès I, Franconi J, Henry-Feugeas M. Perfusion cérébrale: IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique. Partie I: principe et théorie. Méd Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2003;27(10).
[8] Harel N, Ugurbil K, Uludag K, Yacoub E. Frontiers of brain mapping using MRI. J Magn Reson Imaging 2006;23(6):945—57.
[9] Filippi M, Rocca MA. Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. Curr Opin Neurol 2003;16(3):275—82.
[10] Pantano P, Iannetti GD, Caramia F, Mainero C, Di Legge S, Bozzao L, et al. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. Brain 2002;125(Pt 7):1607—15.
[11] Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. Neuroimage 2004;21(3):858—67.
[12] Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. Neuroimage 2002;15(3):559—67.
[13] Weiller C, May A, Sach M, Buhmann C, Rijntjes M. Role of functional imaging in neurological disorders. J Magn Reson Imaging 2006;23(6):840—50.
[14] Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. Nat Rev Neurosci 2001;2(4):229—39.
[15] Hebb D. The organization of behavior: a neurophysiological theory. New York: Wiley; 1949.
[16] Gerstein GL, Perkel DH. Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. Science 1969;164(881):828—30.
[17] Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. J Cereb Blood Flow Metab 1993;13(1):5—14.
[18] Friston K. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. Hum Brain Mapp 1994;2(56):56—78.
[19] D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK, Rypma B. The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. Neuroimage 1999;10(1):6—14.
[20] Sun FT, Miller LM, D'Esposito M. Measuring interregional functional connectivity using coherence and partial coherence analyses of fMRI data. Neuroimage 2004;21(2):647—58.
[21] Dumermuth G, Molinari L. Spectral analysis of the EEG. Some fundamentals revisited and some open problems. Neuropsychobiology 1987;17(1—2):85—99.
[22] Fall S, De Marco G. Assessment of brain interactivity in the motor cortex from the concept of functional. Biol Cybern 2008;98(2).
[23] Zaveri HP, Williams WJ, Sackellares JC, Beydoun A, Duckrow RB, Spencer SS. Measuring the coherence of intracranial electroencephalograms. Clin Neurophysiol 1999;110(10): 1717—25.
[24] Halliday DM, Conway BA, Farmer SF, Shahani U, Russell AJ, Rosenberg JR. Coherence between low-frequency activation of the motor cortex and tremor in patients with essential tremor. Lancet 2000;355(9210):1149—53.
[25] Marchini LJ, Ripley BD. A new statistical approach to detecting significant activation in funtional MRI. NeuroImage 2000;12:366—80.
[26] Muller K, Mildner T, Lohmann G, von Cramon DY. Investigating the stimulus-dependent temporal dynamics of the BOLD signal using spectral methods. J Magn Reson Imaging 2003;17(3):375—82.
[27] Rykhlevskaia E, Fabiani M, Gratton G. Lagged covariance structure models for studying functional connectivity in the brain. Neuroimage 2006;30(4):1203—18.
[28] Friston K, Phillips J, Chawla D, Buchel C. Revealing interactions among brain systems with nonlinear PCA. Hum Brain Mapp 1999;8(2—3):92—7.
[29] McKeown MJ, Makeig S, Brown GG, Jung TP, Kindermann SS, Bell AJ, et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. Hum Brain Mapp 1998;6(3):160—88.
[30] Harrison L, Penny WD, Friston K. Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series. Neuroimage 2003;19(4):1477—91.
[31] Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. Neuroimage 2003;19(4):1273—302.
[32] Penny WD, Stephan KE, Mechelli A, Friston KJ. Modelling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models. Neuroimage 2004;23(Suppl 1):S264—74.
[33] de Marco G, de Bonis M, Vrignaud P, Henry-Feugeas MC, Peretti I. Changes in effective connectivity during incidental and intentional perception of fearful faces. Neuroimage 2006;30(3):1030—7.
[34] McIntosh AR, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. Hum Brain Mapp 1994;2:2—22.
[35] de Marco G, Fall S, Vrignaud P. Use of fMRI and structural equation modeling for studying interconnected brain areas within a hypothetical network. Curr Med Imaging Rev 2007;3(No.4):1—13.
[36] Schlosser R, Gesierich T, Kaufmann B, Vucurevic G, Hunsche S, Gawehn J, et al. Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. Neuroimage 2003;19(3): 751—63.
[37] Quaglino V, de Marco G, Bourdin B, Pottelle A, Czternasty G, Meyer M. Étude par IRMf des processus phonologiques impliqués dans la lecture de mots et de pseudo mots. ITBM-RBM 2004;(25):205—11.
[38] Quaglino V, Bourdin B, Czternasty G, Vrignaud P, Fall S, Meyer M, et al. ''Differences in effective connectivity between dyslexic children and normal readers during a pseudoword reading task: an fMRI study.'' (sous press).
[39] Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. Radiology 2004;230(1):77—87.
[40] Shinoura N, Suzuki Y, Yamada R, Kodama T, Takahashi M, Yagi K. Fibers connecting the primary motor and sensory areas play a role in grasp stability of the hand. Neuroimage 2005;25(3):936—41.
[41] Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. NMR Biomed 2002;15(7—8):456—67.
[42] Wise RG, Tracey I. The role of fMRI in drug discovery. J Magn Reson Imaging 2006;23(6):862—76.
[43] Rolan P, Atkinson Jr AJ, Lesko LJ. Use of biomarkers from drug discovery through clinical practice: report of the Ninth European Federation of Pharmaceutical Sciences Confe-

rence on Optimizing drug development. Clin Pharmacol Ther 2003;73(4):284—91.
[44] Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SC, Sharma T. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96(23):13432—7.
[45] Arthurs OJ, Williams EJ, Carpenter TA, Pickard JD, Boniface SJ. Linear coupling between functional magnetic resonance imaging and evoked potential amplitude in human somatosensory cortex. Neuroscience 2000;101(4):803—6.
[46] Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(7):4259—64.
[47] Buckner RL, Vincent JL. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. Neuroimage 2007;37(4):1091—6, discussion 1097—1099.
[48] Oguz KK, Browner NM, Calhoun VD, Wu C, Kraut MA, Yousem DM. Correlation of functional MR imaging activation data with simple reaction times. Radiology 2003;226(1): 188—94.
[49] Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, et al. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(24):14504—9.
[50] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(13):4637—42.