HAL
open science

L'IRM FONCTIONNELLE (IRMf)

Giovanni de Marco, Carole Menuel, Rémy Guillevin, Jean Noël Vallée, Sidy Fall, Pierre Lehmann, Martine Martin-Duverneuil, Jacques Chiras

To cite this version:

Giovanni de Marco, Carole Menuel, Rémy Guillevin, Jean Noël Vallée, Sidy Fall, et al.. L'IRM FONCTIONNELLE (IRMf) : Bases physiques et application aux tumeurs cérébrales. Neurologies, A paraître, 9 (91), pp. 590-597. hal-03882687

HAL Id: hal-03882687

https://hal.parisnanterre.fr/hal-03882687

Submitted on 16 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.

L'IRM FONCTIONNELLE (IRMf)

1re partie

Bases physiques et application aux tumeurs cérébrales

Giovanni de Marco, Carole Menuel, Rémy Guillevin, Jean-Noël Vallée, Sidy Fall, Pierre Lehmann, Martine Martin-Duverneuil, Jacques Chiras

Publié dans Neurologies, (Nov. 2006) Vol. 9 , n° 91

Quels sont les principes de l'IRM fonctionnelle, son intérêt dans l'exploration du fonctionnement cérébral normal et de ses dysfonctionnements, et ses applications cliniques ? Quelle est sa place dans la planification pré-chirurgicale de la résection des tumeurs cérébrales ?

Nous avons souhaité faire le point sur les bases physiolo-giques et physiques du signal de l'IRM fonctionnelle (IRMf). Nous décrivons brièvement les récentes approches d'exploration fonctionnelle de l'activité hémodynamique mesurée en IRMf, permettant d'appréhender le fonctionnement cérébral normal et ses dysfonctionnements. Nous soulignons enfin, sur la base de ces méthodes, la place de l'IRMf dans la planification pré-chirurgicale de la résection des tumeurs cérébrales.

Un deuxième article consacré à l'IRMf, prochainement publié dans Neurologies, présentera les autres applications clinique ainsi que les perspectives de l'IRMf en tant qu'instrument pharmacologique à visée diagnostique et en termes d'évolution technique multimodale.

EMERGENCE DE L'IRMf

Dans le domaine de la physique, le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) a permis d'étudier les propriétés et la structure des noyaux présents dans la matière, ce qui a valut en 1952 le prix Nobel de physique à Edward Purcell et à Félix Bloch (Etats-Unis).

En chimie, le phénomène de RMN a permis d'obtenir des informations détaillées sur la structure moléculaire, en étudiant notamment les interactions locales des noyaux homo- et hétéro-nucléaires avec les champs magnétiques et les courants électroniques ; le prix Nobel de chimie a été décerné en 1991 à Richard Ernst qui a introduit la transformée de Fourier dans le domaine de la spectroscopie (SRM).

Dans les disciplines de la biologie et de la médecine, la RMN est devenue un outil remarquable, à la fois pour étudier la structure des protéines (spectroscopie haute résolution), mais aussi pour obtenir des images anatomiques du corps humain entier (IRM) et des informations quantitatives de nature métabolique, physiologique et fonctionnelle. Le prix Nobel de physiologie et de médecine a été décerné en 2003 à Paul Lauterbur et à Sir Peter Mansfield, en particulier pour avoir développé une technique d'imagerie ultrarapide (*Echo Planar Imaging*) qui permet d'obtenir une image en moins de 30 millisecondes, et de réaliser ainsi en IRM des mesures dynamiques et cinétiques de marqueurs endogènes et exogènes.

Ainsi, en l'espace d'un demi siècle, aucune discipline comparable n'a obtenu autant de prix Nobel, ce qui tend à montrer la puissance exceptionnelle du phénomène de RMN et des nombreuses applications pratiques qui en découlent aujourd'hui comme par exemple l'IRM fonctionnelle cérébrale (IRMf) qui est devenue, depuis les années 1990, un outil pluridisciplinaire.

LES APPORTS POUR LES NEUROSCIENCES

L'imagerie fonctionnelle cérébrale (TEP, IRMf) a permis de progresser à grands pas dans l'univers des sciences cognitives. En effet, d'extraordinaires 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. Les progrès de la biologie moléculaire ont ainsi permis d'identifier la plupart des molécules qui façonnent la matière cérébrale.

Grâce au domaine des neurosciences, nous pouvons désormais mieux comprendre le fonctionnement d'un cerveau

quand il reconnaît un visage, admire une œuvre d'art, apprend une langue (1, 2). Nous sommes en mesure aujourd'hui de localiser les zones cérébrales impliquées dans les différentes formes de vision ou d'émotion, dans la conscience de soi ou celle des autres. Reste encore à affiner ces connaissances, à comprendre comment les milliards de cellules qui composent notre cerveau sont à l'origine de la créativité, de l'intelligence ou de la perception.

L'IRMf CLINIQUE

L'imagerie fonctionnelle semble progresser plus lentement dans le domaine des applications cliniques. De grandes inconnues demeurent encore sur certaines maladies neurologiques, psychiatriques, ou neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer.

Faute d'en connaître les origines et les mécanismes, nous ne pouvons agir que sur certains symptômes, comme les tremblements, les difficultés motrices, les troubles de la mémoire, les troubles de l'attention. Notre compréhension sur les processus neurophysiologiques qui sous-tendent le fonctionnement normal du cerveau reste encore limitée. Néanmoins, la clinique devrait pouvoir bénéficier dans les prochaines années de l'évolution des différentes modalités d'imagerie, d'un arsenal technique complémentaire et de nouvelles sondes biologiques (biomarqueurs) qui lui permettront de pouvoir mieux quantifier les processus physiopathologiques.

ORIGINE DU CONTRASTE IRMf

L'IRM fonctionnelle (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 (3). 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 s) 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. A l'arrêt de la phase d'activation, le flux et le volume sanguins vont diminuer, ceci se traduira par un retour progressif de l'intensité de signal vers la ligne de base (4).

PHYSIOLOGIE ET MESURES DE L'ACTIVITÉ

L'activité corticale 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 (5). 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 et leur traitement intracortical plutôt que des décharges de sortie (6).

Il a été montré également, à partir d'enregistrements unitaires, que la fréquence des décharges neuronales était globalement reliée au signal IRMf (5). 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.

Par comparaison, les signaux mesurés en électro-encéphalographie (EEG) et en magnéto-encéphalographie (MEG), étroitement reliés aux courants neuronaux (7), seraient plutôt sensibles à une activité post-synaptique (8). Néanmoins, les mécanismes qui conduisent de l'activité neuronale à l'activité BOLD, sont difficilement quantifiables, puisque partiellement élucidés (9-13).

Malgré un certain nombre d'incertitudes sur la description exacte des mécanismes microscopiques à l'origine de l'activité neurovasculaire, une

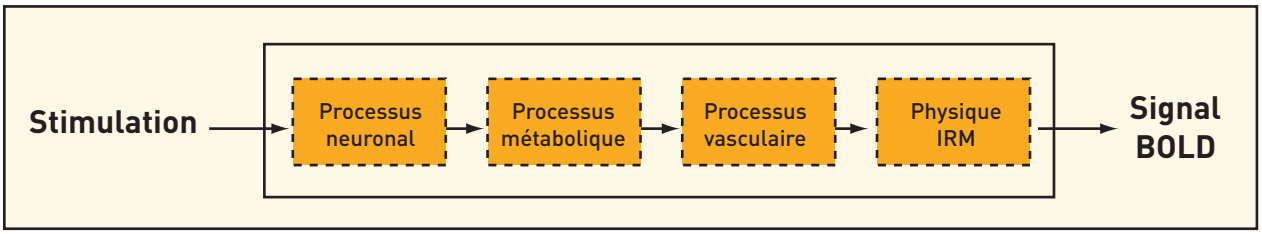


Figure 1 - Ce schéma résume les principales étapes de l'activité sous forme d'un système supposé "linéaire", composé d'une entrée (e.g. stimulus perceptif) qui engendre dans le cerveau une cascade de processus physiologiques à l'origine du signal BOLD (en sortie) mesurable en IRMf.

stimulation perceptive, cognitive ou somesthesique réalisée dans l'IRM engendre dans différentes régions du cerveau une cascade de réponses hémodynamiques (ou signal BOLD) qui variera dans chaque voxel activé (Fig. 1). 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 métabolique et que la réponse hémodynamique est difficilement quantifiable, alors un signal de référence (ligne de base ou contrôle) est indispensable 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.

PARADIGMES ET MATÉRIEL DE STIMULATION

L'IRMf s'appuie sur une comparaison d'images comportant chacune des processus fonctionnels distincts (activité versus contrôle), qui alternent suivant un mode précis (paradigmes en bloc ou événementiel). La très grande variété des fonctions neurologiques susceptibles d'être testées en IRMf explique que d'innombrables paradigmes (séquence de stimuli) puissent être utilisés en clinique selon la question posée. Il est possible en IRMf de construire des paradigmes événementiels plus proches du fonctionnement "réel" du cerveau, puisqu'ils permettent d'utiliser des stimuli uniques (comparables à ceux utilisés pour les mesures de potentiels évoqués), de pouvoir comparer l'activité à des indices comportementaux (e.g. temps de réaction) et de s'affranchir de phénomènes de répétition/suppression et d'habituation de stimuli répétitifs.

Les protocoles d'IRMf nécessitent des équipements particuliers et amagnétiques : vidéoprojecteur, miroirs réfléchissants, écran, systèmes de stimulation et d'enregistrement, boîtier réponse reliée à un ordinateur pour enregistrer les réponses du sujet, casque blindé pour diminuer le bruit de la machine ou système antiphase pour annuler le son, système de contention (ruban adhésif) pour limiter les mouvements de la tête du patient.

MÉTHODES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'ACTIVITÉ

Approche exploratoire classique

Que ce soit dans le domaine des neurosciences ou celui de la 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'attachent 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, somesthesique et/ou sensorimotrice donnée (13, 14). Cette approche statistique, 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 de mesure. Autrement dit, cette méthode statistique ne permet pas d'étudier les covariations (ou relations causales) entre les différentes régions cérébrales activées.

Concept de la connectivité fonctionnelle

Malgré un certain nombre d'incertitudes sur la description exacte des mécanismes microscopiques à l'origine de l'activité neurovasculaire, de nouveaux concepts émergent et abordent 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. (15) proposent de faire une distinction entre des réseaux locaux et des réseaux à "large échelle". Un réseau local serait défini comme une quantité de tissu

nerveux (< 1 cm) qui synchroniserait son activité à partir d'une cytoarchitecture locale, i.e. des classes de neurones agissant de façon synchrone (16). 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 (> 1 cm).

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. 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 (17). Bien que le principe de ségrégation se rapporte à des processus fonctionnels engagés spécifiquement dans des régions spécialisées et/ou localisées, on sait 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 (15, 18, 19). 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 interagissant de manière cohérente et dynamique.
Ainsi sur la base du principe d'intégration fonctionnelle, les relations qui existent entre plusieurs régions cérébrales vont pouvoir être examinées.

Principe de la chronométrie mentale

La chronométrie mentale est une mesure du temps de réponse (TR) du sujet à réaliser une tâche. On suppose ici que le temps de réponse reflète le temps de traitement d'une opération cognitive. Un TR rapide suppose que la tâche est simple et/ou que l'opération s'effectue à un niveau précoce du traitement. Inversement, un TR lent suppose que la tâche est complexe et/ou que l'opération s'effectue à un niveau plus tardif du traitement. Ainsi, la chronométrie associée aux techniques d'imagerie permet, à partir d'indicateurs physiologiques (activité) et comportementaux (e.g. temps de réaction), de "disséquer" temporellement les différentes étapes mentales qui se manifestent au cours d'opérations cognitives (20-25). Bien que la réponse hémodynamique mesurée par le signal BOLD soit retardée de quelques secondes par rapport à l'activité neuronale, si le délai d'activité reste fixe, il est possible en IRMf d'inférer certains aspects du déroulement temporel de l'activité cérébrale (sur une échelle de temps de quelques centaines de millisecondes) et d'obtenir ainsi des informations sur les mécanismes séquentiels des fonctions cognitives. Autrement dit, en contrôlant certains paramètres biophysiques (latence, durée de la réponse, contribution vasculaire) et expérimentaux (tâches), il est possible à partir de l'analyse du signal BOLD d'attribuer des différences temporelles reliées à la dynamique neuronale sous jacente. Les travaux portant sur l'imagerie mentale se sont nettement multipliés ces dernières années en IRMf notamment dans le domaine de la motricité (26-32).

Activité du cerveau au repos

Une activité du réseau "en mode par défaut" a été définie récemment par Gusnard et Raichle (33-35). Cette hypothèse correspondrait 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 (36). En d'autres termes, le cerveau aurait 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 (37-41).

Enfin, citons le phénomène de deactivation (ou activation négative) induit par la tâche qui se traduit dans certaines aires cérébrales par une diminution du signal BOLD relativement à la ligne de base permettant au cerveau de mieux répartir ses ressources en fonction de la demande.

Ces différents mécanismes de régulation interne et externe (conscience, monde extérieur) permettraient de maintenir une homéostasie cérébrale normale.

PLASTICITÉ CÉRÉBRALE ET CHALLENGE CLINIQUE

• Au regard des méthodes fonctionnelles présentées précédemment, quelles sont celles qui sont potentiellement applicables en clinique ?
• "Où" et "comment" se déroule la modulation du signal BOLD en présence d'un dysfonctionnement neurologique, d'une atrophie cérébrale, d'une lésion tumorale, ou encore dans le cas d'une prise de médicaments ?
• Quelles sont les perspectives cliniques envisageables ?

Planification pré-chirurgicale

La planification pré-chirurgicale de résection des tumeurs encéphaliques constitue probablement le plus bel exemple d'application de l'IRMf en clinique. Il est manifeste que la résection complète d'une tumeur primitive améliore considérablement l'efficacité des thérapies, la performance fonctionnelle et donc la survie des patients.

• Premier objectif : évaluer la faisabilité du traitement chirurgical

Le premier objectif de l'IRMf pré-chirurgicale dans la pathologie des tumeurs cérébrales est donc d'évaluer la faisabilité du traitement chirurgical.

Le risque de provoquer un déficit neurologique peut être évalué en identifiant la distance minimale qui sépare la zone de résection de la lésion des aires fonctionnelles éloquentes (ou essentielles). Plusieurs auteurs s'accordent à dire que cette distance minimale devait être au moins de 10 à 15 mm.

Yetkin et al. sont les premiers à avoir montré une corrélation statistiquement significative entre la distance et le risque de déficit neurologique correspondant. Ils concluent qu'une distance de 2 cm mesurée entre le bord de la lésion et l'aire fonctionnelle éloquente exclurait définitivement tout déficit. Le taux de déficit neurologique augmenterait avec la diminution de cette distance et atteindrait 50 % si la distance était inférieure à 10 mm. Néanmoins, il reste à définir ce que l'on entend par "aire fonctionnelle éloquente" ; certaines régions corticales qui ont été endommagées peuvent subir d'importants déficits neurologiques, alors que d'autres régions peuvent exprimer des déficits plus mineurs, voire des déficits qui se résorbent complètement quelques semaines après l'intervention chirurgicale.
Deuxièmement, la mesure exacte de la distance dépend largement de la valeur du seuil statistique des voxels activés, de la précision de la localisation spatiale des activités et de l'effet de déplacement du cerveau pendant la crâniotomie.
Troisièmement, l'IRMf fournit pour l'instant peu d'information sur la relation de la tumeur avec les faisceaux de fibres de substance blanche. L'interruption de ces faisceaux de fibres peut avoir un retentissement majeur sur les fonctions neurologiques (e.g. aphasie).

Ainsi, afin d'évaluer au mieux la relation qui existe entre la tumeur et la zone éloquente, il convient :
1. d'utiliser des repères anatomiques pour identifier la position des aires fonctionnelles ; la position d'une lésion est classiquement définie en utilisant un système basé sur des repères anatomiques qui tiennent compte à la fois des variations de la position et de la forme de ces repères ;
2. d'identifier les aires éloquentes dans un cerveau pathologique "déformé" malgré l'existence dans un cerveau normal (non déformé) d'une variabilité entre l'anatomie et la fonction ; des effets de masse associés à la tumeur peuvent modifier la relation "structure/fonction" et ainsi empêcher une localisation anatomique de la fonction ; de même, les repères anatomiques peuvent disparaître lorsqu'une tumeur et son œdème avoisinant provoquent un effet de masse significatif qui vient effacer les sillons et les gyri, déformant ainsi l'anatomie corticale - dans tous les cas, l'IRMf peut aider à localiser les aires éloquentes en identifiant un site d'activation ;
3. d'apprécier la délocalisation de la fonction (plasticité cérébrale).

En réponse à la pathologie, la fonction peut être délocalisée vers d'autres régions cérébrales, ce qui modifie la relation "normal" entre l'anatomie et la fonction. Il faut ici interpréter le terme de "délocalisation" comme une réorganisation corticale ou une plasticité cérébrale et non pas comme un déplacement mécanique d'une région comme nous l'avons évoqué précédemment. En effet, la plasticité corticale dans ce contexte est définie comme la capacité de certaines régions du cerveau à prendre en charge des fonctions qui étaient en temps normal assumées par les aires corticales endommagées. Cette information de plasticité cérébrale devrait être prise en compte lors d'un traitement chirurgical.

Carpentier et al. ont proposé une classification de la plasticité cérébrale qui s'appuie sur une asymétrie interhémisphérique et sur le déplacement de l'activation. Ils ont établi six grades :
• **le grade 1** représenterait un pattern d'activation normal ;
• le grade 2 refléterait un effet de masse ;
• **le grade 3** traduirait l'impact de la lésion sur l'activation (désorganisation structure fonction) mais sans réelle preuve de plasticité ;
• **le grade 4** représenterait une plasticité locale possible ;
• le grade 5 représenterait une plasticité ipsilatérale ;
• **le grade 6** une plasticité controlatérale.

• Deuxième objectif : sélectionner les patients

Le deuxième objectif de l'IRMf pré-chirurgicale consisterait à sélectionner des patients sur la base de régions activées situées en marge ou dans la lésion.
Dans ce cas, des stimulations corticales directes peropératoires peuvent être réalisées afin d'identifier les limites exactes de la résection et de minimiser le déficit fonctionnel lors de l'éradication de la masse tumorale. Ce type d'examen est d'autant plus conseillé que la précision de la localisation spatiale des activités en IRMf est limitée par la résolution spatiale intrinsèque du contraste BOLD. En effet, il faut se rappeler que les variations de flux mesurées par le contraste BOLD appartiennent au réseau vasculaire. Ce réseau comporte à la fois les vaisseaux capillaires, les veinules et les veines de drainage, ces dernières étant situées à distance des neurones électriquement actifs (< 5 mm) (42). Dans ce cas, l'utilisation de la stimulation corticale directe, perturbant transitoirement et de manière réversible les fonctions du cerveau, garantit une meilleure précision de la localisation de l'activité cérébrale. En outre, il est envisageable en IRMf à partir d'une séquence optimisée d'écho de spin pondérée en T2 et d'un champ magnétique élevé (3T et au-delà), d'augmenter la spécificité du contraste BOLD au détriment de sa sensibilité. Dans ce cas, la réponse hémodynamique devient localement plus

spécifique du réseau capillaire (suppression des veines de drainage) et donc plus étroitement reliée à l'activité électrique (3).

• Un troisième axe : la neuronavigation fonctionnelle

Un troisième axe pour l'IRMf pré-chirurgicale concerne la neuronavigation fonctionnelle (Fig. 2). Le neurochirurgien pourrait s'aider des images fonctionnelles (localisation des aires fonctionnelles essentielles) recalées sur les images anatomiques (localisation de la lésion) et tractographiques (repérage des faisceaux de fibres) (44, 45). Néanmoins, il reste encore un certain nombre de problèmes à régler notamment celui du déplacement des régions activées sur l'anatomie qui devient manifeste au moment de la craniotomie (~ 20 mm) (46). Des algorithmes de correction de déplacement du cerveau existent mais il est difficile d'obtenir les prédictions exactes de ces déplacements (47).

Une autre voie d'approche consisterait à combiner l'IRMf avec la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), une alternative à la technique de stimulation corticale directe. Cette technique non invasive permettrait aussi de préciser la contribution d'une aire à une fonction donnée en observant directement les effets de la stimulation sur le comportement du patient. Cette technique montre néanmoins quelques limites, notamment de ne pas pouvoir stimuler efficacement les structures cérébrales profondes.

Comme nous l'avons évoqué, l'IRMf est sensible à des modifications de l'activité corticale, mais elle ne fournit aucune information sur la relation de la tumeur avec les faisceaux de fibres de substance blanche dont l'interruption peut parfois conduire à un dysfonctionnement neurologique majeur. Il y a donc nécessité d'améliorer l'évaluation du risque du traitement préchirurgical des tumeurs en combinant l'IRMf avec l'imagerie en tenseur de diffusion (Fig. 3) et sa tractographie associée (voir article sur le tenseur de diffusion publié dans Neurologies n°78, février 2006). Une information complémentaire concernant l'anatomie des faisceaux de fibre peut ainsi être obtenue (48, 49). De plus, il est envisageable d'utiliser les régions activées comme point de départ de la reconstruction des fibres. La tractographie couplée à une carte d'activation permettrait d'établir la relation spatiale qui existe entre la substance blanche éloquente et les bords de la tumeur (50).

Enfin, citons l'intérêt de l'IRMf temps réel qui permettrait de pouvoir tester consécutivement plusieurs tâches pour affiner le diagnostique fonctionnel.

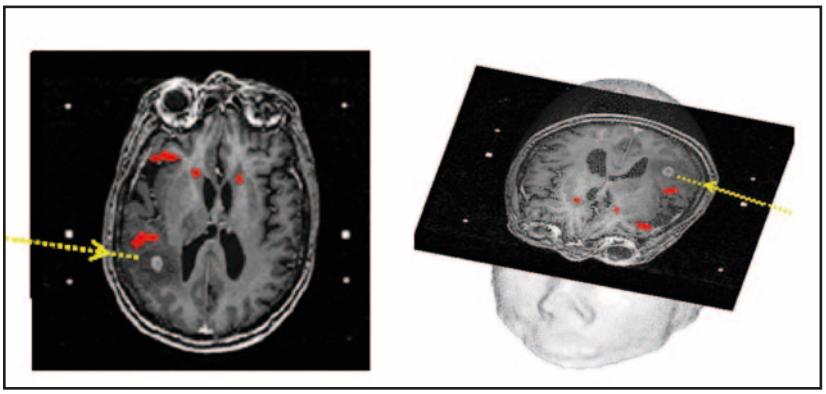


Figure 2 - Neuronavigation fonctionnelle : approche peropératoire (condition stéréotaxique) d'une tumeur insulaire postérieure gauche après recalage du volume anatomique T1 sur les images fonctionnelles (génération de phrases).

• Quelles sont les hypothèses physiopathologiques ?

La réponse BOLD mesurée dans le voisinage de certaines tumeurs ne semble pas toujours refléter l'activité électrique neuronale. Des études portant sur les tumeurs gliales indiquent que l'activité BOLD serait réduite (voire absente) par perte de vasoréactivité régionale, aussi bien dans le voisinage proximal de la tumeur que dans des territoires situés à distance de la lésion.

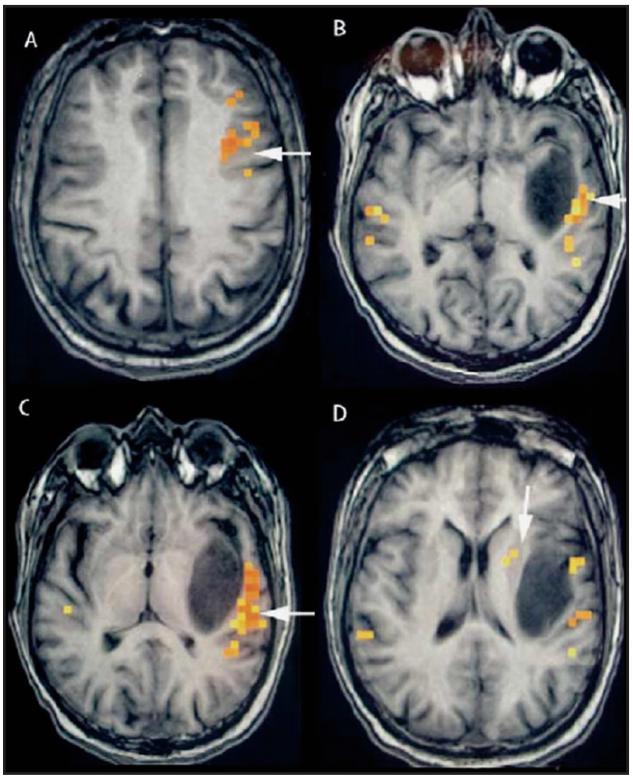
Plusieurs mécanismes ont été proposés. L'hypothèse la plus avancée concerne le métabolisme basal et évoque, à l'interface de la tumeur et du parenchyme, une libération continue d'oxyde nitrique par les cellules astrocytaires et macrophagiques qui conduirait à un flux sanguin cérébral régionalement augmenté et une fraction d'oxygène diminuée. Ceci pourrait expliquer l'absence d'effet hémodynamique observé entre l'état d'activation et la ligne de base.

D'autres hypothèses, reliées cette fois plus directement aux cellules gliomateuses, stipulent que les cellules gliales induiraient une prolifération de vaisseaux anormaux dans le tissu adjacent qui viendrait altérer la vasoréactivité, le flux et le volume sanguins régionaux. De même, les cellules gliales pourraient entraver les échanges métaboliques et ainsi altérer le couplage neurovasculaire en s'interposant entre les cellules astrocytaires et les cellules neuronales (51).

D'autres facteurs ont été aussi évoqués comme par exemple l'?dème vasogénique ou l'hémorragie tumorale.

Les limites de la planification pré-chirurgicale

Malgré un bénéfice incontestable pour le patient, la technique d'IRMf



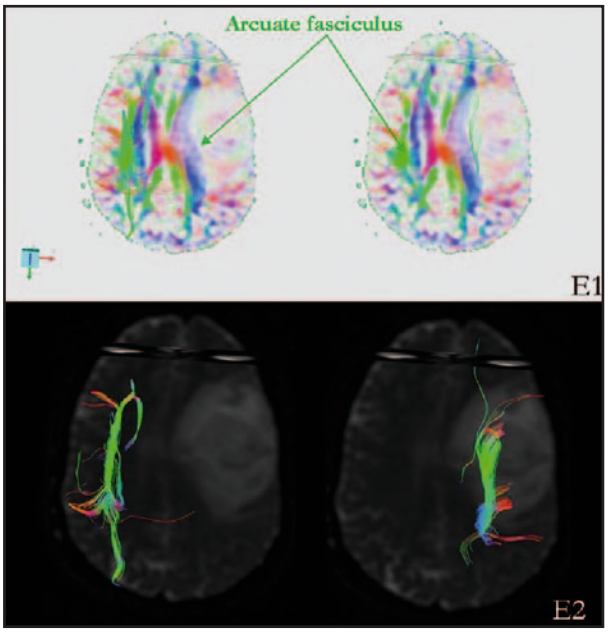


Figure 2 - IRM fonctionnelle préopératoire d'une tache de langage chez un patient présentant une lésion tumorale de bas grade insulaire gauche avec une légère dysphasie. Absence d'activation dans l'insula, mais redistribution périlésionnelle du langage dans les régions frontale (A), temporale (B, C), l'opercule et dans le putamen gauche (D). La technique tractographique va permettre de reconstruire le faisceau arqué de substance blanche (flèche verte).
La cartographie d'anisotropie, figure E1, montre nettement que l'effet de masse exercé par la lésion déplace et/ou perturbe médialement le faisceau arqué.
La figure E2 montre l'interruption du faisceau arqué par la tumeur.

ne s'est pas encore complètement imposée en clinique en tant qu'outil diagnostique du traitement chirurgical. Quelles en sont les principales raisons ?

On peut évoquer l'absence de standardisation de la technique, le manque de connaissance sur les mécanismes physiopathologiques (e.g. couplage neurovasculaire), l'absence de relation précise entre la localisation spatiale de l'activité BOLD, l'anatomie et l'activité électrique, le manque de sensibilité pour détecter les régions d'activités essentielles, l'absence de paradigmes standardisés. Enfin, se pose le problème de la fiabilité et de la validité des tests statistiques utilisés en IRMf, notamment concernant le dénombrement des fausses activations. Alors que les faux positifs (voxels activés par hasard au risque alpha de se tromper) semblent être classiquement la préoccupation des neuroscientifiques, elle devient aussi celle des cliniciens, notamment pour la planification pré-chirurgicale, puisque le neurochirurgien oriente son geste en fonction des voxels activés. Se pose également le problème des faux négatifs, i.e. des voxels qui apparaissent non activés sur les cartes paramétriques alors qu'ils le sont en réalité. Il s'agit ici d'évaluer le risque bêta que la plupart des logiciels actuels d'analyse d'images ne prennent pas en compte. C'est un point important à souligner puisque cette information est essentielle pour guider au mieux la planification pré-chirurgicale et éviter des déficits neurologiques sur la base d'une information statistique erronée. Ces quelques arguments se suffisent à eux seuls pour expliquer pourquoi cette technique n'a pas encore vraiment émergé en clinique et obtenu une totale approbation de la part de la communauté médicale.

Bibliographie

1. de Marco G, de Bonis M, Vrignaud P et al. Changes in effective connectivity during incidental and intentional perception of fearful faces. Neuroimage 2006 ; 30 : 1030-7.
2. Pallier C, Dehaene S, Poline JB et al. Brain imaging of language plasticity in adopted adults: can a second language replace the first? Cereb Cortex 2003 ; 13 : 155-61.
3. de Marco G, Peretti I, Troprès I et al. Perfusion cérébrale:IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique. Partie I : Principe et Théorie. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2003 ; 27 (10).
4. Norris DG. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. J Magn Reson Imaging 2006 ; 23 : 794-807.
5. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? Nat Rev Neurosci 2002 ; 3 : 142-51.
6. Logothetis NK, Pauls J, Augath M et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 2001 ; 412 : 150-7.
7. Hamalainen M, Hari R, Ilmoniemi R et al. Magnetoencephalography. Theory, instrumentation, and application to noninvasive studies of the working human brain. Reviews of Modern Physics 1993 ; 65 : 413-497.
8. Nunez PL, Silberstein RB. On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense? Brain Topogr 2000 ; 13 : 79-96.
9. Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. Trends Neurosci 2002 ; 25 : 621-5.
10. Li TQ, Haefelin TN, Chan B et al. Assessment of hemodynamic response during focal neural activity in human using bolus tracking, arterial spin labeling and BOLD techniques. Neuroimage 2000 ; 12 : 442-51.
11. Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. Trends Neurosci 2004 ; 27 : 489-95.
12. Aubert A, Costalat R. A model of the coupling between brain electrical activity, metabolism, and hemodynamics: application to the interpretation of functional neuroimaging. Neuroimage 2002 ; 17 : 1162-81.
13. Horwitz B, Friston KJ, Taylor JG. Neural modeling and functional brain imaging: an overview. Neural Netw 2000 ; 13 (8-9) : 829-46.
14. Friston KJ. Imaging neuroscience: principles or maps? Proc Natl Acad Sci USA 1998 ; 95 : 796-802.
15. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. Nat Rev Neurosci 2001 ; 2 : 229-39.
16. Hebb D. The organization of Behavior: A Neurophysiological Theory. New York : Wiley, 1949.
17. Gerstein GL, Perkel DH. Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. Science 1969 ; 164 : 828-30.
18. Tononi G, Edelman GM, Sporns O. Complexity and coherence:integrating information in the brain. Trends in Cognitive Sciences 1998 ; 2 : 474-84.
19. Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. Trends Cogn Sci 2004 ; 8 : 418-25.
20. Bellgowan PS, Saad ZS, Bandettini PA. Understanding neural system dynamics through task modulation and measurement of functional MRI amplitude, latency, and width. Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100 : 1415-9.
21. Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. J Neurosci 1996 ; 16 : 4207-21.
22. Formisano E, Linden DE, Di Salle F et al. Tracking the mind's image in the brain I: time-resolved fMRI during visuospatial mental imagery. Neuron 2002 ; 35 : 185-94.
23. Shulman GL, Ollinger JM, Linenweber M et al. Multiple neural correlates of detection in the human brain. Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98 : 313-8.
24. Richter W, Ugurbil K, Georgopoulos A, Kim SG. Time-resolved fMRI of mental rotation. Neuroreport 1997 ; 8 : 3697-702.
25. Dehaene-Lambertz G, Hertz-Pannier L, Dubois J et al. Functional organization of perisylvian activation during presentation of sentences in preverbal infants. Proc Natl Acad Sci USA 2006 ; 103 : 14240-5.
26. Menon RS, Luknowsky DC, Gati JS. Mental chronometry using latency-resolved functional MRI. Proc Natl Acad Sci USA 1998 ; 95 : 10902-7.
27. Kansaku K, Kitazawa S, Kawano K. Sequential hemodynamic activation of motor areas and the draining veins during finger movements revealed by cross-correlation between signals from fMRI. Neuroreport 1998 ; 9 : 1969-74.
28. Kim SG, Richter W, Ugurbil K. Limitations of temporal resolution in functional MRI. Magn Reson Med 1997 ; 37 : 631-6.
29. Richter W, Andersan PM, Georgopoulos AP, Kim S. Sequential activity in human motor areas during a delay cued finger movement task studied by time-resolved fMRI. NeuroReport 1997 ; 8 : 1257-61.
30. 30Weilke F, Spiegel S, Boecker H et al. Time-resolved fMRI of activation Patterns in M1 and SMA During Complex Voluntary Movement. J Neurophysiol 2001 ; 85 : 1858-63.
31. Wildgruber D, Erb M, Klose U, Grodd W. Sequential activation of supplementary motor area and primary motor cortex during self-paced finger movement in human evaluated by functional MRI. Neuroscience Letters 1997 ; 227 : 161-4.
31. Zang Y, Jia F, Weng X et al. Functional organization of the primary motor cortex characterized by event-related fMRI during movement preparation and execution. Neuroscience Letters 2003 ; 337 : 69-72.
32. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. Nat Rev Neurosci 2001 ; 2 : 685-94.
33. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98 : 676-82.
34. 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 USA 2001 ; 98 : 4259-64.
35. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100 : 253-8.
36. Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. Hum Brain Mapp 2005 ; 26 : 15-29.
37. Lowe MJ, Dzemidzic M, Lurito JT et al. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. Neuroimage 2000 ; 12 : 582-7.
38. Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. Neuroimage 1998 ; 7 : 119-32.
39. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med 1995 ; 34 : 537-41.
40. Mayhew JE, Askew S, Zheng Y et al. Cerebral vasomotion: a 0.1-Hz oscillation in reflected light imaging of neural activity. Neuroimage 1996 ; 4 (3 Pt 1) : 183-93.
41. Turner R. How much cortex can a vein drain? Downstream dilution of activation-related cerebral blood oxygenation changes. Neuroimage 2002 ; 16 : 1062-7.
42. Sunaert S. Presurgical planning for tumor resectioning. J Magn Reson Imaging 2006 ; 23 : 887-905.
43. Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D et al. Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. Neuroimage 2006 ; 30 : 1219-29.
44. Nimsky C, Ganslandt O, Buchfelder M, Fahlbusch R. Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI. Neurol Res 2006 ; 28 : 482-7.
45. Hartkens T, Hill DL, Castellano-Smith AD et al. Measurement and analysis of brain deformation during neurosurgery. IEEE Trans Med Imaging 2003 ; 22 : 82-92.
46. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Fahlbusch R. Intraoperative compensation for brain shift. Surg Neurol 2001 ; 56 : 357-64 (discussion : 364-5).
48. Guye M, Parker GJ, Symms M et al. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. Neuroimage 2003 ; 19 : 1349-60.
49. Toosy AT, Ciccarelli O, Parker GJ et al. Characterizing function-structure relationships in the human visual system with functional MRI and diffusion tensor imaging. Neuroimage 2004 ; 21 : 1452-63.
50. Schonberg T, Pianka P, Hendler T et al. Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. Neuroimage 2006 ; 30 : 1100-11.
51. Schreiber A, Hubbe U, Ziyeh S, Hennig J. The influence of gliomas and nonglial space-occupying lesions on blood-oxygen-level-dependent contrast enhancement. AJNR Am J Neuroradiol 2000 ; 21 : 1055-63.