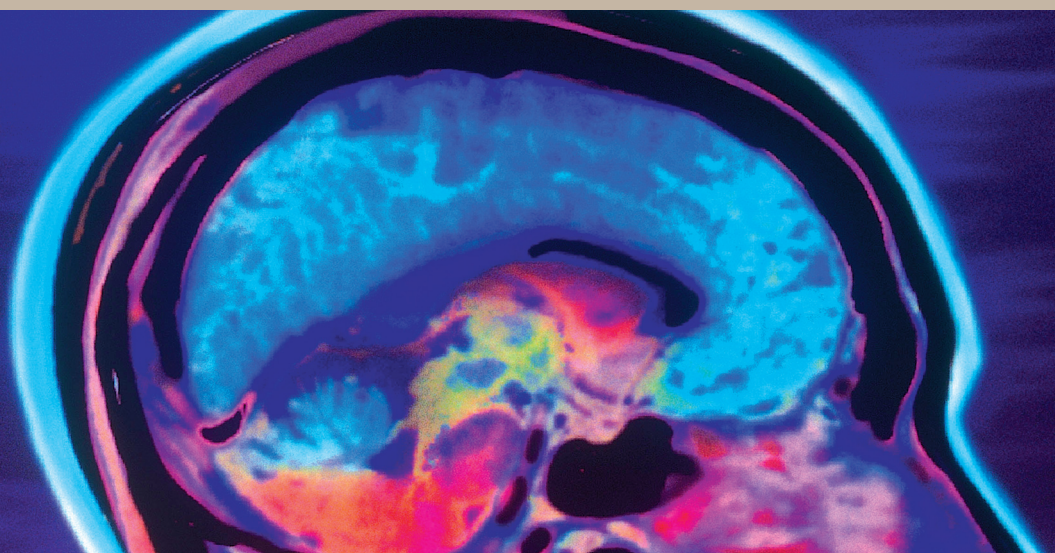




Mieux comprendre le cerveau grâce à l'imagerie

Le cerveau est un organe central dont la connaissance anatomique a longtemps été limitée à des études *post-mortem*, sur coupes de tissus avec colorations et marquages immunologiques. Si ces dernières ont permis de réels progrès dans la connaissance neuroanatomique du cerveau sain et malade, elles sont restées parcellaires du fait de l'observation d'un organe « figé » et non « vivant ». Un biais que corrige aujourd'hui l'imagerie fonctionnelle. En parallèle, un effort croissant a été mené pour développer des outils fiables de diagnostic des pathologies neurodégénératives telles la maladie d'Alzheimer.

© VEM/BSIP

Les auteurs

Luc Zimmer^{1,2}
et Maxime Guye³

¹ Centre d'Exploration et de Recherche Médicales par Émission de Positons,

² Centre de Recherche en Neurosciences, Université Claude Bernard Lyon 1, Inserm, CNRS, Hospices Civils de Lyon, Bron

³ Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médical, Aix-Marseille Université, CNRS, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille

Le développement récent des techniques d'imagerie médicale a permis d'observer le cerveau *in vivo*. Dans les années 1990, les premières approches ont été rendues possible par la tomographie par émission de positons (TEP), avec le développement de produits radiopharmaceutiques permettant de suivre la « chimie du cerveau », c'est-à-dire la neurotransmission avec ses récepteurs et ses transporteurs, cibles de nombreux médicaments (1). Au cours de la même décennie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettant d'imager de manière inédite les structures fines du cerveau, a connu des développements qui ont révolutionné les sciences cognitives (2). En mesurant des variations de flux sanguins régionaux secondaires aux activités neuronales, l'IRM fonctionnelle (IRMf) détermine les zones cérébrales sollicitées par différents processus cognitifs. Ainsi l'imagerie fonctionnelle peut-elle dorénavant voir le cerveau « en action » (3).

L'approche la plus courante consiste à faire effectuer une tâche cognitive à un individu et à mesurer

le signal produit par l'activité cérébrale. Selon les technologies d'imagerie employées et les outils biomathématiques d'analyse des images et des signaux, il est possible de visualiser les modulations d'activité des régions cérébrales et leur cinétique au décours de la tâche cognitive (4).

L'APPORT DE L'IMAGERIE SUR LE FONCTIONNEMENT EN RÉSEAU DU CERVEAU

Plus récemment, l'analyse de la connectivité des différentes régions cérébrales a abouti à une meilleure compréhension de la complexité de l'organisation en réseau du cerveau. Ces nouveaux outils sont capables de mesurer *in vivo*, de manière non invasive et dans l'ensemble de l'espace cérébral, la connectivité des points de vue structural – par IRM de diffusion-tractographie, visualisant les grands faisceaux de substance blanche reliant les structures cérébrales – et fonctionnel – par IRMf de connectivité, quantifiant les interactions entre aires cérébrales

par des corrélations de leurs signaux (5). Ces développements ont conduit à la notion de connectome, c'est-à-dire la cartographie de l'ensemble des connexions neuronales (6).

Ainsi le cerveau humain peut-il être abordé de façon multimodale et multi-échelle, *in vivo*, en intégrant des données anatomiques, moléculaires et fonctionnelles, majeures pour l'organisation en réseaux complexes car permettant à la fois la ségrégation (spécialisation) et l'intégration (distribution) des informations, traduites *in fine* en comportements et en cognitions. Par la suite, des outils mathématiques ont permis de dégager les théories de fonctionnement des réseaux cérébraux, montrant notamment que ceux-ci fonctionnent selon une efficacité locale et globale maximale dite « à moindre coût » (7). Ceci confère au réseau cérébral global une plasticité maximale en cas de lésion lors d'une maladie neurologique. Il apparaît notamment que certaines régions sont cruciales car fonctionnant en « hub » et semblant plus vulnérables aux pathologies (8).

UNE IMAGERIE FONCTIONNELLE POUR COMPRENDRE LES MALADIES NEUROLOGIQUES

L'analyse de l'efficacité du transfert de l'information dans le cerveau a ouvert des perspectives majeures non seulement dans le domaine des sciences cognitives et de la neuropsychologie, mais aussi dans celui des pathologies neurologiques. Il est ainsi possible de mesurer l'impact sur le fonctionnement cérébral, localement et globalement, aussi bien de pathologies avec lésions locales (accidents vasculaires cérébraux, épilepsies focales...) que de maladies occasionnant des lésions systémiques ou liées à des réseaux spécifiques (sclérose en plaques, maladies

d'Alzheimer (encadré ci-dessous) et de Parkinson...) (9). La compréhension des perturbations de ces réseaux, corrélée aux connaissances physiopathologiques moléculaires et cellulaires, permet une vision intégrée des perturbations des réseaux cérébraux au décours de la pathologie, voire des effets pharmacologiques des traitements évalués (10).

LES ENJEUX À VENIR

Le connectome cérébral humain est loin d'être décrit dans son ensemble à l'échelle microscopique, neurone par neurone. Néanmoins, à l'échelle macroscopique, les méthodes récentes d'imagerie et les modèles mathématiques ont

apporté des informations majeures sur l'organisation de la connectivité structurale du cerveau entier ainsi que sur ses rapports avec les fonctions cognitives, d'une part, et les pathologies cérébrales, d'autre part (11).

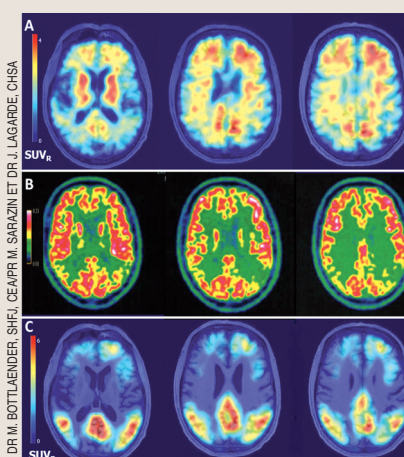
Dans ce contexte, l'un des champs de développement actuel est l'imagerie fonctionnelle hybride, associant les mesures simultanées par une caméra unique, TEP et IRM, afin de rapprocher des informations moléculaires, neuroanatomiques et fonctionnelles. D'autre part, l'IRM à ultra-haut champ (≥ 7 Teslas) offre une résolution inégalée permettant une imagerie anatomique quasi-microscopique et une imagerie fonctionnelle à l'échelle des couches corticales. ■

- (1) Zimmer L, Luxen A (2012) *Neuroimaging* 61, 363-70
- (2) Ogawa S et al. (1990) *Proc Natl Acad Sci USA* 87, 9868-72
- (3) Huth AG et al. (2016) *Nature* 532, 453-8
- (4) Friston KJ (2009) *Science* 326, 399-403
- (5) Guye M et al. (2008) *Curr Opin Neurol* 21, 393-403
- (6) Sporns O et al. (2005) *PLoS Comp Biol* 1, e42
- (7) Sporns O (2013) *Curr Opin Neurobiol* 23, 162-71
- (8) van den Heuvel MP, Sporns O (2013) *Trends Cogn Sci* 17, 683-96
- (9) Crossley NA et al. (2014) *Brain* 137, 2382-95
- (10) Zimmer L (2017) *Trends Pharmacol Sci* 38, 608-20
- (11) Guye M et al. (2010) *MAGMA* 23, 409-21

La maladie d'Alzheimer dans le viseur

Avant de décrire les principaux aspects de la maladie d'Alzheimer, principale étiologie des maladies neurodégénératives, il est nécessaire de schématiser rapidement « l'état de l'art » relatif aux mécanismes physiopathologiques qui en sont le moteur. La maladie est causée par l'accumulation anormale de deux types de protéines : la protéine amyloïde beta plissée et la protéine tau. La protéine amyloïde s'agrège au sein de plaques amyloïdes qui sont situées dans le parenchyme cérébral, à l'extérieur des neurones. La protéine tau (*Tubulin Associated Unit*) anormalement phosphorylée s'accumule en paires hélicoidales formant les dégénérescences neurofibrillaires qui s'observent à l'intérieur même des neurones. L'ensemble est responsable d'une perte synaptique et d'une mort neuronale, avec, en conséquence, une atrophie corticale. Si les dépôts amyloïdes précèdent l'apparition des signes cliniques, c'est au contraire la progression topographique de la protéine tau qui est corrélée à l'évolution des symptômes. Dans sa forme typique, la tauopathie débute dans la région hippocampique avant de progresser vers les aires associatives néocorticales, chargées du traitement des informations cognitives. Dans l'étape du diagnostic, un des objectifs principaux de l'IRM est donc de détecter l'atrophie hippocampique, à partir de séquences tridimensionnelles en haute réso-

lution pondérées en T1. Les nouveaux critères de diagnostic de la maladie incluent l'atrophie hippocampique comme un marqueur d'atteinte neuronale. Cette atrophie peut être évaluée à l'aide d'échelles visuelles – celle de Scheltens, par exemple, où la sévérité de l'atrophie est cotée de 1 à 4 – mais aussi par des mesures volumétriques et des logiciels de traitement spécifiques. La rapidité de progression annuelle de l'atrophie étant associée à celle de la maladie, elle constitue un marqueur souvent utilisé dans l'évaluation des nouveaux traitements. En détectant un profil atypique d'atrophie corticale, l'IRM structurelle peut aussi contribuer à réorienter le diagnostic vers une maladie apparentée – une atrophie frontale évoque une dégénérescence fronto-temporale, par exemple. L'IRM structurelle apporte ainsi des informations anatomiques utiles qui ont cependant leurs limites : une atrophie hippocampique s'observe dans d'autres conditions pathologiques ou même physiologiques, comme le vieillissement, et ne pose donc pas un diagnostic de maladie. C'est pourquoi les techniques d'IRM se sont enrichies par le développement de nouveaux logiciels – algorithmes à visée diagnostique, outils de catégorisation... – ainsi que par le développement de nouvelles techniques permettant d'évaluer la connectivité anatomique cérébrale et de la substance blanche (IRM de diffusion) ou de la connectivité fonctionnelle des réseaux longues



Un patient, trois techniques

A. Chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, l'imagerie amyloïde en TEP-PiB en vues axiales montre une fixation pathologique et diffuse du traceur.

B. La TEP au FDG, elle, révèle un hypométabolisme prédominant dans les régions associatives temporo-pariétales et le précuneus, typique du diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

C. Quant à l'imagerie tau en TEP-flortaucipir, elle montre une fixation pathologique focale du traceur. Données issues de l'étude Shataut7-Imataut (PHRC 2013)

distances (IRM fonctionnelle au repos), mettant en évidence l'importance de l'atteinte des réseaux impliqués dans la mémoire.

Complémentaire de l'IRM, la TEP utilise des radio-traceurs ciblant des mécanismes biologiques spécifiques. La TEP au ^{18}F -fluorodéoxyglucose informe ainsi sur le métabolisme glucidique neuronal, et peut révéler un profil d'hypométabolisme régional qui peut précéder l'atrophie visible en IRM. Outil du diagnostic positif – en faveur du diagnostic – et différentiel – pour écarter d'autres diagnostics –, elle est prescrite en pratique clinique dans les cas cliniques difficiles. En recherche clinique, les marqueurs amyloïdes comme le PiB (*Pittsburgh compound B*) permettent de visualiser et quantifier les dépôts amyloïdes fibrillaires présents avant même les premiers symptômes. Les marqueurs tau, plus récemment développés

– dont le flortaucipir –, informent, eux, sur les dégénérescences neurofibrillaires. D'autres marqueurs sont utilisés pour analyser la neuro-inflammation ou la perte de récepteurs cholinergiques. Ces approches permettent de pister les mécanismes physiopathologiques proprement dits et sont actuellement l'objet de travaux de recherche intenses. La complémentarité des outils d'imagerie cérébrale offre la possibilité d'étudier le cerveau malade dans sa complexité et sa diversité, avec, en ligne de mire, l'acquisition de marqueurs diagnostiques et pronostiques ainsi que le suivi de l'effet d'une prise en charge thérapeutique.

Marie Sarazin¹ et Michel Bottlaender²

¹Unité de Neurologie de la Mémoire et du Langage, Centre hospitalier Sainte-Anne, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris

²Unité de Neuro-Imagerie Appliquée Clinique et Translationnelle (UNIACT), NeuroSpin, Institut Frédéric Joliot, Direction de la Recherche Fondamentale, CEA, Gif-sur-Yvette