

**Le cerveau dans tous ses états. Des sciences cognitives
au diagnostic : entretien avec Stéphane Lehericy propos
recueillis par Dominique Chouchan**

Rachid Deriche, Théodore Papadopoulo, Stéphane Lehericy

► **To cite this version:**

Rachid Deriche, Théodore Papadopoulo, Stéphane Lehericy. Le cerveau dans tous ses états. Des sciences cognitives au diagnostic : entretien avec Stéphane Lehericy propos recueillis par Dominique Chouchan. La Recherche : l'actualité des sciences, société d'éditions scientifiques, 2008, La Recherche - Les Cahiers de l'INRIA. <inria-00423391>

HAL Id: inria-00423391

<https://hal.inria.fr/inria-00423391>

Submitted on 17 Nov 2010

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.

NEUROSCIENCES COMPUTATIONNELLES

Le cerveau dans tous ses états

Que son fonctionnement soit normal ou pathologique, que certaines zones cérébrales soient altérées ou non, le cerveau est sans doute l'organe humain qui intrigue le plus. D'autant qu'il reste le plus méconnu.

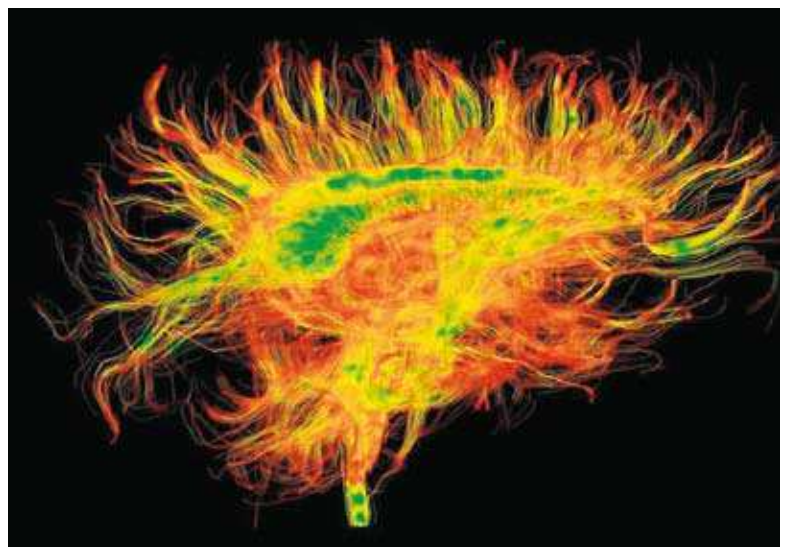
Chacun de nos quelque 100 milliards de neurones peut communiquer avec des milliers d'autres: autant dire qu'à ce jour, le cerveau est pour l'essentiel *terra incognita*. On sait qu'il comporte des aires spécialisées (dans la vision, la marche, les émotions...) dites corticales, qui constituent la matière grise. Celles-ci s'échangent des messages, électriques notamment, au travers de fibres nerveuses, la substance blanche. La compréhension de l'anatomie du cerveau (structure spatiale) et de sa réponse à des stimuli (approche temporelle) vont donc de pair. Aujourd'hui, nous disposons de techniques de mesure et d'imagerie performantes. Mais encore faut-il interpréter les données obtenues. Un défi qui nécessite d'étroites collaborations entre mathématiciens, informaticiens, spécialistes des neurosciences et médecins.

L'imagerie de diffusion par résonance magnétique (IRM* de diffusion) est à ce jour la seule technique qui permette d'accéder *in vivo* et de manière non invasive (sans injection de produits) à l'organisation structurelle du cerveau et plus particulièrement de la matière blanche. Introduite au début des années 1980, notamment par le Français Denis Le Bihan (NeuroSpin, CEA Saclay), elle repose sur l'étude de la propagation des molécules d'eau présentes dans le cerveau. Celle-ci se fait de manière préférentielle dans le sens de la longueur des fibres, plus difficilement dans d'autres directions, notamment orthogonales.

Pour reconstruire les faisceaux de fibres, il faut donc acquérir plusieurs mesures de diffusion en chaque point du cerveau (voxel*), chacune étant associée à une direction.

À l'aube des années 1990, l'Américain Peter Basser du *National Institutes of Health* à Bethesda, et ses collègues ont proposé de modéliser la diffusion par un tenseur (ou fonction multivariée) associé à la matrice de covariance* des déplacements des molécules d'eau (d'où le nom d'Imagerie du tenseur de diffusion, ou DTI). L'un des intérêts est qu'une telle matrice peut être visualisée par un

fig. 1 : Les faisceaux de fibres (substance blanche) sont reconstruits à partir d'imagerie du tenseur de diffusion, les différentes couleurs reflétant le degré d'anisotropie du milieu, qui décroît du vert au rouge.



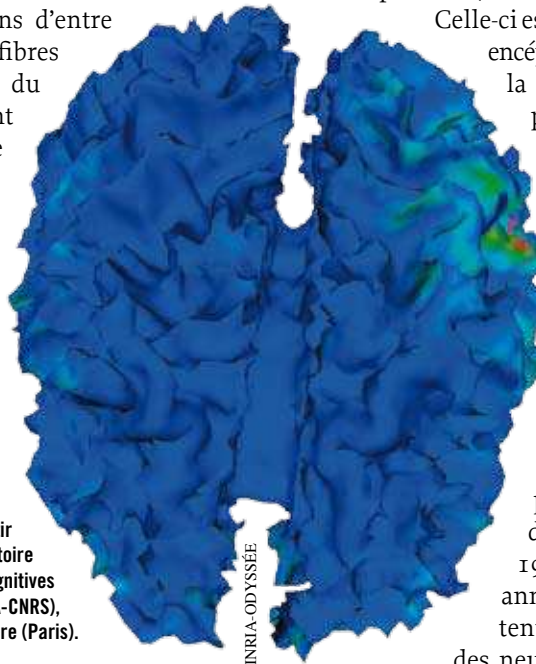
INRIA-ODYSSÉE

ellipsoïde dont les directions et longueurs des axes principaux (petit et grand axe) rendent alors compte du mouvement préférentiel des molécules d'eau, donc de la géométrie des fibres. L'objectif est d'estimer ces ellipsoïdes en chaque voxel puis, à partir de là, de reconstituer les fibres par faisceaux.

Pour ce faire, nous nous sommes appuyés sur des outils mathématiques issus de la géométrie riemannienne*. Les algorithmes que nous avons mis au point, dits algorithmes de tractographie (de l'anglais *tracking*, qui évoque le pistage ou le suivi) nous ont effectivement permis de représenter les faisceaux de fibres du cerveau (fig. 1). Avec une autre technique, nous avons en outre réalisé des partitions des différents faisceaux de fibres afin de caractériser plus précisément certains d'entre eux: par exemple les fibres dites commissurales du corps calleux, qui relient les hémisphères gauche et droit du cerveau⁽¹⁾.

fig. 2 : On voit sur ce cliché la localisation de l'aire corticale correspondant aux sensations d'un doigt de la main soumis à une stimulation électrique.

La surface du cortex est colorée en fonction de l'activité reconstruite (du rouge pour une activité neuronale forte, au bleu pour une activité nulle). Cette reconstruction est faite à partir de données fournies par le Laboratoire de neurosciences cognitives et imagerie cérébrale (LENA-CNRS), du CHU Pitié-Salpêtrière (Paris).



* **L'imagerie par résonance magnétique** est une technique utilisant un champ magnétique puissant pour produire des images en coupe et en trois dimensions du cerveau.

* **La matrice de covariance** est une matrice symétrique de dimension 3x3 dont chaque terme mesure la variation simultanée de la diffusion des molécules d'eau dans deux directions parmi les trois (x, y, z) de l'espace.

* **La géométrie riemannienne** est une géométrie non-euclidienne qui permet d'étudier les espaces courbes. Elle est par exemple utilisée en sciences de la terre et de l'univers.

* **Un voxel** est l'équivalent en trois dimensions du pixel (unité de surface d'une image numérique)

* **Une crise d'épilepsie** se caractérise par une hyper-activité électrique de certaines parties du cerveau. Elle est souvent précédée par des événements dits inter-critiques, sans effets visibles mais détectables par les cliniciens sur un signal de MEG ou d'EEG.

* L'objet de **la fouille de données** est d'extraire des connaissances dans un très grand nombre de données.

Les choses deviennent toutefois plus compliquées si des fibres ou faisceaux de fibres se croisent. Or c'est le cas pour un tiers voire deux tiers des voxels de la matière blanche. L'idée est alors de procéder à l'acquisition de mesures dans plusieurs dizaines de directions, d'où le nom d'IRM de haute résolution angulaire (HARDI) donné à la technique. Nous avons là encore conçu des algorithmes permettant de déterminer en chaque voxel quelles fibres ont la plus grande probabilité d'avoir une direction donnée. Dans ce cas, le calcul s'effectue directement sur les mesures, sans passer par la matrice de covariance. Le but est de mieux estimer les connexions entre aires corticales⁽²⁾.

Les cliniciens sont intéressés au premier chef par ces recherches qui vont entre autres permettre d'identifier des marqueurs biologiques susceptibles d'aider au diagnostic de maladies affectant la substance blanche: sclérose en plaques, maladies neurodégénératives, crampes de l'écrivain, ischémie cérébrale... C'est la raison pour laquelle nous collaborons avec diverses équipes scientifiques et médicales: avec le laboratoire d'imagerie fonctionnel-

le (INSERM-université Pierre-et-Marie-Curie) et le Centre de neuro-imagerie de recherche (CENIR), tous deux situés au Centre hospitalier universitaire La Pitié-Salpêtrière (Paris), avec Neurospin (CEA-Saclay), mais aussi avec le Max Planck Institute de Leipzig (Allemagne), ou encore le National Institutes of Health (NIH) de Bethesda aux Etats-Unis...

L'un des avantages de l'IRM est sa haute résolution spatiale (de l'ordre du millimètre).

Celle-ci est moindre pour l'électroencéphalographie (EEG) ou la magnétoencéphalographie (MEG), elles aussi non invasives. En revanche, ces deux autres techniques d'imagerie ont une très bonne résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde. D'où leur intérêt pour l'étude de phénomènes temporels. Nées à près de quarante ans d'intervalle (l'EEG en 1929, la MEG à la fin des années 1960), elles permettent d'observer l'activité des neurones dits pyramidaux

(85 % des neurones) en s'appuyant sur le fait que chacun d'eux, s'il est activé, se comporte comme une micro-source de courant. Une seule serait indécélable: un minimum de 50 000 neurones actifs simultanément est nécessaire pour qu'un effet soit mesurable à la surface du crâne. Mais les neurones ayant tendance à se synchroniser et les neurones pyramidaux à être localement tous orientés dans la même direction, les micro-sources se cumulent.

Utilisées séparément ou conjointement, l'EEG et la MEG révèlent deux propriétés complémentaires du signal émis par les neurones (la première renseigne sur les variations de potentiel électrique, la seconde sur les variations magnétiques). Elles servent d'ores et déjà à progresser dans notre compréhension du système neuronal, mais aussi au diagnostic (épilepsie, certaines maladies neurodégénératives...), la MEG étant toutefois moins répandue vu son coût élevé (lire l'encadré). D'une manière générale, on examine des enregistrements de plusieurs minutes d'affilées afin d'améliorer la fraction significative du signal par rapport au bruit de mesure (lié à des pertur-

bations extérieures au cerveau). Même dans le cas d'une pathologie comme l'épilepsie*, où les pics du signal associés aux événements caractéristiques d'une crise sont importants, il faut des enregistrements longs car ces derniers sont instantanés et non prévisibles.

Comment repérer ces pics? Dans le cadre d'une collaboration avec l'unité épilepsie et cognition (INSERM-faculté de médecine de Marseille), nous avons mis au point un outil consistant à identifier les événements qui se répètent de manière similaire au cours d'un enregistrement⁽³⁾. Il s'appuie sur une technique de fouille de données* dite de *matching pursuit*, déjà utilisée dans des problèmes tels que la séparation de sources sonores (un signal audio de sons instrumentaux par exemple). Nous venons d'y adjoindre un algorithme de «vote»: l'objectif est ni plus ni moins d'aboutir à un consensus sur la sélection des événements à retenir ou pas. Sous le nom de *consensus matching pursuit*, cette procédure vaut autant pour le diagnostic que pour des études plus fondamentales.

Mais au-delà, il est intéressant, dans un but tant clinique que fondamental, d'identifier la position des sources. Comment remonter d'une information enregistrée à la surface du crâne vers la localisation de sa cause au sein de la matière grise? La démarche consiste à réaliser un modèle numérique de la tête pour chaque patient⁽⁴⁾. On se sert d'images anatomiques fournies par IRM et des équations de base décrivant la propagation d'ondes électroma-

gnétiques (équations de Maxwell). Le modèle est ensuite ajusté de telle sorte qu'il représente bien les mesures. Nos recherches visent actuellement à améliorer ces modèles de la tête, en travaillant à la fois sur la géométrie, les paramètres physiques et les méthodes numériques (fig. 2).

Le chantier est immense. Pour avancer dans la compréhension du fonctionnement du cerveau, il faudra associer les différentes approches (celles décrites plus haut ne sont que quelques exemples) en un modèle spatio-temporel global et précis qui rende compte des différents phénomènes que l'on observe. Un défi qui nécessite une large mobilisation transdisciplinaire de la communauté scientifique. Quant aux enjeux, ils concernent autant les aspects fondamentaux que certaines applications, comme la conception d'interfaces neuronales directes (interfaces cerveau-machine) destinées à rétablir des possibilités de communication pour des personnes qui, en raison de pathologies graves ou d'accidents, n'ont plus d'autre moyen à leur disposition.

Rachid Deriche, directeur de recherche INRIA (équipe projet Odyssee), est spécialiste en vision par ordinateur ainsi qu'en traitement/analyse mathématique des images et de leurs applications en neuro-imagerie.

Théodore Papadopoulo, chargé de recherche INRIA (équipe projet Odyssee), est spécialiste de la vision par ordinateur et du traitement du signal. Depuis quelques années, il applique les techniques de traitement de signal à l'analyse des signaux EEG et MEG.

MAGNÉTO-ENCÉPHALOGRAPHIE À MARSEILLE



LABORATOIRE MEG

Cette machine de magnéto-encéphalographie (MEG) vient compléter la palette de techniques d'imagerie dont nous disposons d'ores et déjà à Marseille (IRM fonctionnelle, électro-encéphalographie...). Elle va nous permettre de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau ainsi qu'à améliorer le traitement des pathologies sur lesquelles nous travaillons telles que l'épilepsie. C'est dans le contexte de nos collaborations suivies avec l'INRIA que nous avons été conduits, courant 2007, à acquérir cet outil dont l'exploitation impose des recherches pluridisciplinaires.

Jean-Michel Badier, ingénieur de recherche au laboratoire MEG de Marseille (INSERM U751), un laboratoire accueilli sur le site de l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM) et cofinancé par le CNRS, l'INRIA, l'INSERM, le conseil général Provence-Alpes-Côte d'Azur, deux conseils régionaux (Alpes Maritimes, Bouches-du-Rhône) et la ville de Marseille.

⁽¹⁾ C. Lenglet, M. Rousson, R. Deriche, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 25 (6), p. 685, 2006

⁽²⁾ M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons, R. Deriche, *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 58 (3), p. 497, 2007

⁽³⁾ C. Bénar, M. Clerc, T. Papadopoulo, *Proceedings of Information Processing in Medical Imaging, Lecture Notes in Computer Science*, vol. 4584, p. 458, Springer, 2007

⁽⁴⁾ J. Kybic, M. Clerc, T. Abboud, O. Faugeras, R. Keriven, T. Papadopoulo, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 24, p. 12, 2005



D.R.

D'UNE FRONTIÈRE À L'AUTRE

neuro-dégénératifs. Dans les deux cas, l'intérêt est de pouvoir disposer de marqueurs quantifiables et comparables d'un sujet à l'autre, donc d'établir des règles de diagnostic, de prédiction d'évolution, de suivi d'une thérapeutique... Enfin, la possibilité de reconstruire les fibres au voisinage d'une tumeur apporte une aide précieuse au chirurgien dans l'évaluation du risque chirurgical.

Qu'attendez-vous des développements scientifiques et techniques en cours ?

S. L. : La mise en œuvre clinique de l'imagerie du tenseur de diffusion date de quelques années seulement. Tout un travail d'interprétation scientifique et clinique reste à faire. Cela suppose que CHU* et centres de recherche utilisent cette technique dans des protocoles bien définis,

L'imagerie de diffusion par résonance magnétique et l'imagerie du tenseur de diffusion pénètrent progressivement dans la pratique clinique.

Stéphane Lehéricy est directeur du Centre de neuro-imagerie de recherche (CENIR) du CHU Pitié Salpêtrière et professeur dans le service de neuro-radiologie de ce CHU.

Entretien avec Stéphane Lehéricy Des sciences cognitives au diagnostic

À quelles fins utilisez-vous l'IRM de diffusion en recherche clinique ?

Stéphane Lehéricy : Il faut d'abord rappeler que l'imagerie de diffusion permet d'étudier à la fois l'amplitude et l'orientation de la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau, l'orientation se faisant préférentiellement dans le sens des fibres de substance blanche (diffusion anisotrope). L'information d'anisotropie sert à construire des images des fibres et des connexions anatomiques*. Les applications sont très importantes en sciences cognitives: avec des méthodes non invasives et sur des personnes vivantes, nous avons ainsi la possibilité de mettre en évidence les faisceaux de fibres qui assurent les connexions entre aires cérébrales.

Les applications cliniques sont également multiples. Un apport fondamental concerne le diagnostic de l'accident vasculaire cérébral (AVC) en phase aiguë. Celui-ci se traduit en effet par une réduction de la diffusion. Grâce à l'imagerie de diffusion, il peut être vu dès les premières heures. Les anomalies d'amplitude de diffusion aident à caractériser les lésions de la substance blanche dans certaines maladies neuro-dégénératives, mais aussi les tumeurs cérébrales. Les informations sur l'orientation de la diffusion (imagerie du tenseur de diffusion) permettent de déterminer les altérations d'orientation susceptibles d'être liées, elles aussi, à des tumeurs ou à des phénomènes

valident les données exploratoires sur des séries de patients atteints de telle ou telle maladie et établissent des valeurs normatives. Nous cherchons également à mieux comprendre à quoi correspondent les anomalies de diffusion observées. On ne sait même pas à ce jour si certaines pathologies se traduisent ou pas par des anomalies de la substance blanche. Avec l'amélioration des algorithmes et le développement de nouvelles techniques telles que l'imagerie de diffusion de haute résolution angulaire (HARDI), nous pourrions identifier des biomarqueurs de plus en plus précis.

N'y a-t-il pas un risque, pour le médecin, de perdre un peu la maîtrise sur le diagnostic ?

S. L. : Au contraire, ces nouveaux outils une fois maîtrisés permettront de l'améliorer. À ce jour, si la diffusion est largement utilisée pour la caractérisation de l'AVC, l'imagerie du tenseur de diffusion reste plutôt cantonnée dans les CHU. Mais il est certain que le dialogue entre mathématiciens, informaticiens, neurobiologistes et cliniciens est primordial. Les premiers reconstruisent par exemple des faisceaux, sans savoir *a priori* s'ils correspondent à une réalité. Inversement, les cliniciens ont besoin d'eux pour comprendre le fonctionnement des outils et les améliorer.

Propos recueillis par Dominique Chouchan

* voir l'article de Rachid Deriche et Théodore Papadopoulos

* Centre hospitalier universitaire