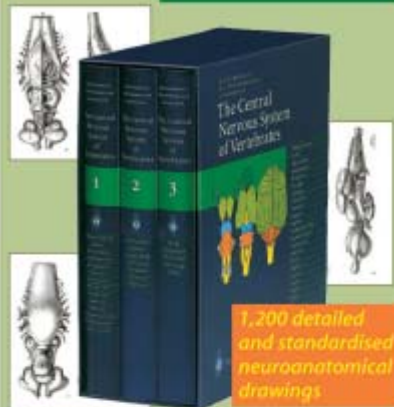
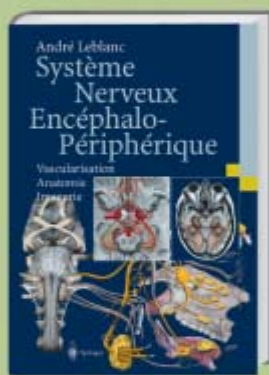


Pour plus d'information,
consultez notre site :
<http://www.springer.de/lifesci/>
ou demandez notre catalogue

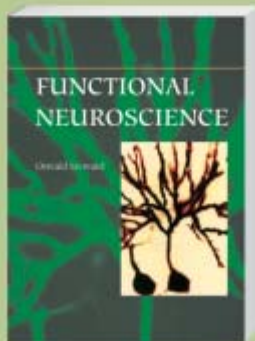
Neurosciences



1998. XXXV, 2219 p. 1318 figs., 49 tabs.,
5 posters in colour,
(3 volumes, not available separately).
Hardcover 1792,45 €* - ISBN 3-540-56013-0



2001. XI, 438 p. 349 fig. contenant 923 ills.,
la plupart en couleur.
Relié 289 €* - ISBN 3-540-67549-3



2000. XV, 549 pp. 306 figs., 89 in color.
Softcover 63,25 €* - ISBN 0-387-98543-3



Springer

Springer-Verlag
1, rue Paul-Cézanne • 75008 Paris
Tél. : 00800 777 46 437 • Fax : 01 53 93 37 29

* Prix TTC en France. Pour les autres pays, la TVA locale est applicable.
Les prix indiqués en autres détails sont susceptibles d'être modifiés sans avis préalable.

exemple une combinaison aléatoire des fragments d'un objet. À noter que dans l'un et l'autre cas, les aires visuelles primaires sont également activées, ce qui montre bien que l'identification d'objets se situe au-delà de la simple réception de stimulus, et met en jeu des ensembles de neurones qui pourraient être une base spécifique de la perception consciente.

Dans ces expériences, c'est avant tout l'aspect intentionnalité de la perception, la référence à un objet, qui est considéré. Qu'en est-il de l'aspect qualia, celui des colorations affectives? L'approche neurobiologique confirme les données de la psychologie expérimentale, et les descriptions phénoménologiques : les qualia sont étroitement associés, dans la perception normale, à la référence à l'objet, mais ils peuvent en être dissociés et sont codés par des neurones différents. Ces derniers, situés essentiellement dans le système limbique, sont fortement connectés aux neurones qui représentent les objets. Ainsi, de façon générale, la neurobiologie des qualia ne semble pas présenter de difficultés insurmontables.

La principale difficulté de l'étude des corrélats des représentations conscientes n'est pas l'aspect qualia, mais demeure l'intrication de processus conscients et de processus inconscients à l'intérieur du même état conscient. Généralement, les expériences ne surmontent pas complètement cette difficulté : si la référence à un objet multidimensionnel et invariant est un bon marqueur d'un processus conscient, elle n'exclut pas la mise en jeu de processus inconscients. Actuellement la meilleure solution à ce problème est la méthode fondée sur la «rivalité binoculaire». Ce phénomène s'observe dans les conditions suivantes : si deux objets différents, D et G, sont présentés respectivement à l'œil droit et à l'œil gauche, le sujet ne les voit pas simultanément, il voit tantôt l'un, tantôt l'autre à des intervalles irréguliers de quelques secondes. En d'autres termes, la perception d'un objet donné,

D ou G, est tantôt consciente, tantôt inconsciente. Ainsi, il est possible, en principe, de détecter les signatures neurobiologiques respectives de la forme consciente et de la forme inconsciente d'une perception visuelle. Les résultats obtenus avec cette méthode sont complexes et encore peu nombreux, mais ceux de Nikos Logothetis, de l'Institut Max Planck, à Tübingen, en particulier, tendent à confirmer que perception consciente et perception inconsciente ont des bases cérébrales distinctes. Chez le singe, la perception consciente met surtout en jeu certaines régions du cortex temporal et du cortex frontal.

Ni globalisme ni réductionnisme

Ce survol rapide ne laisse qu'entrevoir toute la richesse de la neurobiologie de la conscience. Ainsi, se limitant souvent, pour éviter une trop grande technicité, à l'indication des régions cérébrales impliquées dans tel ou tel aspect de la conscience, il peut donner l'impression que la neurobiologie de la conscience est «localisationniste», mais il n'en est rien. Elle est capable de vues dynamiques grâce à l'imagerie cérébrale et à l'électrophysiologie. De plus, au-delà des données neuroanatomiques, elle met en évidence des mécanismes précis : ainsi les transitions conscient-inconscient dépendent pour une bonne part de l'activation d'un courant électrique dû aux mouvements des ions calcium à travers la membrane de certains neurones du thalamus.

Dans l'état actuel des connaissances, la base neurobiologique de la conscience n'est pas une certaine configuration d'ensemble d'un système nerveux équipotentiel (holisme) ou un type particulier de neurones, d'organites intracellulaires ou de molécules (réductionnisme) ; ses différentes composantes apparaissent comme des interactions particulières d'ensembles déterminés, identifiés ou identifiables, de neurones mettant en jeu une grande variété de mécanismes cellulaires et moléculaires.

Jean DELACOUR est professeur honoraire de l'Université Paris 7, où il a fondé, après avoir travaillé à l'Institut américain de la santé, à Bethesda, aux États-Unis, le Service d'enseignement et le Laboratoire de neurosciences comportementales.

Gerald EDELMAN, *Biologie de la conscience*, Odile Jacob, 1992.

Stanislas DEHAENE, *Le cerveau en action*, PUF, 1997.

Jean DELACOUR, *Conscience et cerveau, La Nouvelle Frontière des Neurosciences*, DeBoeck, Bruxelles, 2001.

M. GAZZANIGA, R. IVRY et G. MANGUN, *Neurosciences cognitives*, DeBoeck, Bruxelles, 2001.

L'exploration du cortex par son activité électromagnétique

BERNARD RENAULT • LINE GARNERO

Dans une nouvelle méthode d'exploration du cerveau, l'imagerie électromagnétique, on enregistre les signaux électriques et magnétiques produits par l'activation des neurones. On peut notamment observer des modifications de la représentation du corps dans le cortex.

En 1648, dans son *Traité de l'homme*, Descartes imaginait comment l'esprit, soufflant sur les mécanismes du cerveau, pourrait mettre en action toute la machinerie humaine : « Ainsi vous pouvez avoir vu, dans (...) les fontaines de nos Rois, que la seule force dont l'eau se meut en sortant de sa source est suffisante pour y mouvoir diverses machines, et même pour les y faire (...) prononcer quelques paroles. » Aujourd'hui, nos idées sur l'esprit ont beaucoup évolué, bien sûr, mais nous réalisons le rêve de Descartes : nous commençons à voir tourner les rouages d'un cerveau qui pense.

Cette prouesse nécessite des techniques qui nous révèlent l'intérieur du cerveau avec une grande précision temporelle (de l'ordre de la milliseconde) et une bonne résolution spatiale (inférieure à quelques millimètres cubes). Cela est désormais possible grâce à l'usage complémentaire de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et de l'imagerie électromagnétique : l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG). Ces techniques révèlent les zones du cerveau qui sont activées par des tâches sensorielles, motrices ou cognitives.

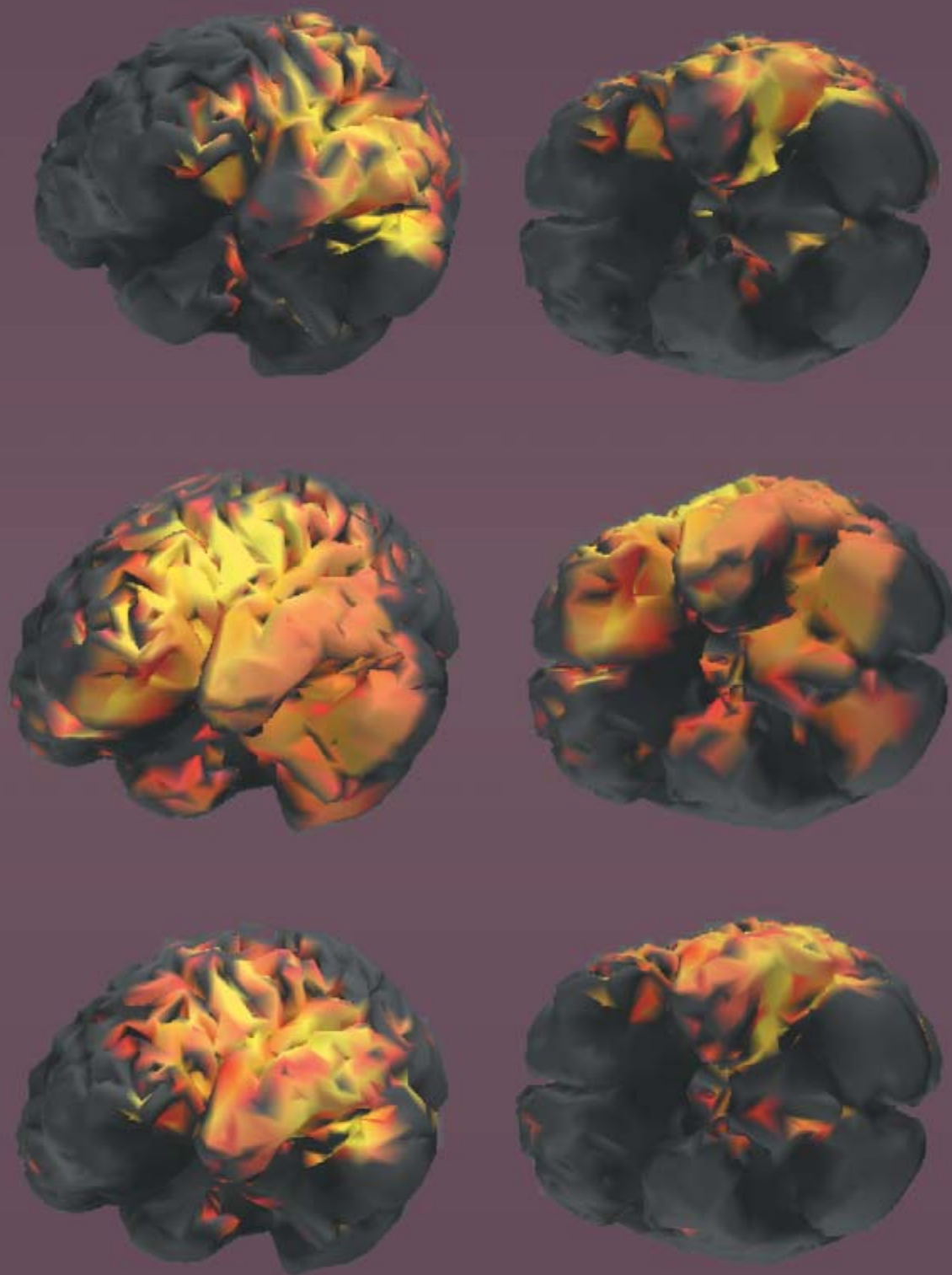
L'IRM fonctionnelle enregistre les variations locales du débit sanguin dans le cerveau (les activités cérébrales consomment de l'oxygène, de sorte que le débit sanguin augmente pour satisfaire les besoins). Cet enregistrement est réalisé sur l'ensemble du volume cérébral, ce qui nécessite un temps d'acquisition d'environ une demi-seconde. Ainsi, les images IRM sont séparées par des intervalles de temps longs, à l'échelle de l'activité neuronale, et les phénomènes mesurés ont eux-mêmes une grande inertie, de sorte que le « film » obtenu ne permet pas d'étudier avec une résolution temporelle suffisante l'évolution de l'activité neuronale dans le temps. En revanche, la résolution spatiale de ces images, de l'ordre du millimètre cube, est excellente.

Les méthodes électromagnétiques, quant à elles, enregistrent directement, en temps réel, sur le scalp et, par conséquent, à distance des sites actifs, les signaux électriques et magnétiques émis par des réseaux de neurones activés au cours de la tâche cognitive considérée. Ces enregistrements sont réalisés toutes les millisecondes, voire

plus rapidement si nécessaire. Comme pour l'IRMf, la résolution spatiale du MEG ou de l'EEG est de l'ordre de quelques millimètres cubes. Cependant de nombreuses difficultés pour localiser précisément les sources des signaux enregistrés ne permettent d'atteindre cette précision que lorsque la zone cérébrale responsable du signal est faiblement étendue, ce qui est rarement le cas. En général, on ne peut dire avec une grande précision où se trouvent les sources du signal capté en surface. Ainsi, les images électromagnétiques révèlent l'activité cérébrale en temps réel, mais ne peuvent préciser le nombre et la position des sites actifs comme le fait l'IRM fonctionnelle (voir *L'imagerie cérébrale : IRM et TEP*, par Bernard Mazoyer, page 42). Par conséquent, tout plateau d'imagerie fonctionnelle cérébrale humaine doit comprendre une IRM fonctionnelle et une machine MEG-EEG. En France, depuis 1998, il existe un système MEG-EEG réalisant des images de la tête entière, dédié à la recherche publique fondamentale et clinique, à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, où une IRM fonctionnelle de recherche devrait être bientôt disponible.

La source des signaux

Comment sont produits les champs détectés par les systèmes d'imagerie MEG et EEG ? L'excitation d'un neurone entraîne l'ouverture de canaux ioniques au niveau de sa membrane. La composition ionique à l'intérieur de la cellule est différente de celle de son environnement, aussi l'ouverture de ces canaux engendre-t-elle un mouvement de particules chargées, c'est-à-dire un courant électrique, dans les milieux intracellulaire et extracellulaire. Les courants intracellulaires sont aussi nommés « courants sources » ou « courants primaires » et se propagent le long de l'axone ou des dendrites du neurone. Les solutions ioniques devant rester partout électriquement neutres, les courants primaires provoquent des déplacements d'ions, dits secondaires ou volumiques, à l'extérieur de la cellule, c'est-à-dire des lignes de courant qui se ferment après circulation dans le volume entier de la tête (voir la figure 2). Un courant électrique engendre, dans l'espace qui l'entoure, un champ magnétique, et deux

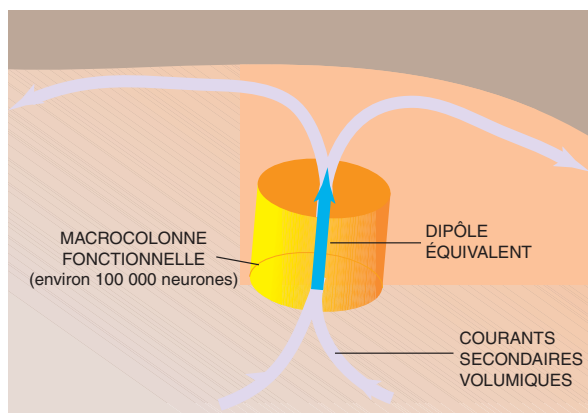
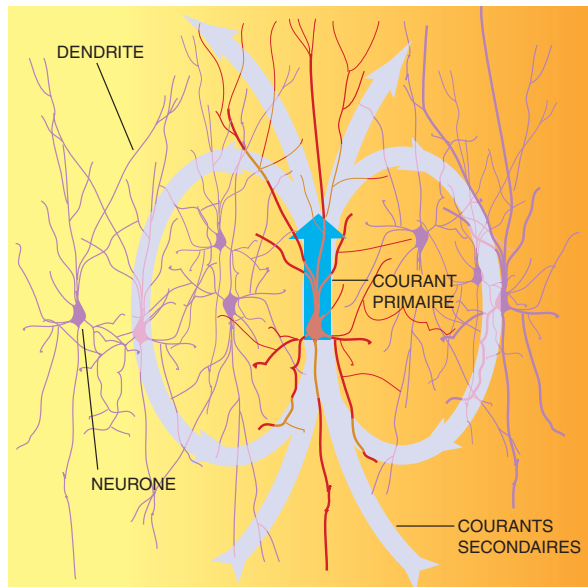


Bernard Renault et Line Garnero, LEM/Hôpital Pitié-Salpêtrière

1. LA COMPLÉMENTARITÉ de l'électroencéphalographie et de la magnétoencéphalographie est illustrée par ces enregistrements réalisés simultanément avec les deux techniques. Sur la reconstruction réalisée d'après les mesures MEG (*en haut*), les zones activées sont plus restreintes que sur la reconstruction faite d'après l'EEG (*au milieu*). Ceci est dû au fait que les assemblées de neu-

rones situées dans la profondeur du cerveau contribuent très peu aux signaux MEG, tandis que la mauvaise résolution spatiale de l'EEG «lisse» à l'excès les zones réellement activées. La combinaison des deux types de données (*en bas*) révèle des zones difficilement détectables en magnétoencéphalographie et fournit une répartition des zones activées plus précise qu'en électroencéphalographie.

points situés sur une ligne de courant sont caractérisés par une différence de potentiel proportionnelle à l'intensité du courant et inversement proportionnelle à la conductivité électrique des milieux traversés. Les dispositifs MEG et EEG n'ont pas directement accès aux courants électriques qui circulent dans le cerveau, mais à la somme de leurs effets à la surface de la tête : en établissant une carte du champ magnétique et du potentiel électrique sur le scalp, on espère reconstituer la répartition des courants dans l'encéphale. Bien sûr, si les neurones produisaient toujours leur très faible activité électrique indépendamment les uns des autres, on n'observerait, en surface, qu'un bruit de fond électromagnétique indifférencié. Pour que ces courants soient discernables par



2. LES SOURCES des champs électriques et magnétiques mesurés par les systèmes d'imagerie MEG et EEG sont les courants produits par l'activité cérébrale. Lorsqu'un neurone est excité (en rouge en haut), la circulation des ions à travers sa membrane engendre deux types de courants : le courant primaire (en bleu), qui circule à l'intérieur du neurone le long de ses dendrites (les longs prolongements des neurones), et des courants secondaires (en mauve pâle), liés au rétablissement de la neutralité électrique globale, à l'extérieur du neurone. Lorsqu'une assemblée d'une centaine de milliers de neurones, concentrée dans un petit volume nommé macrocolonne fonctionnelle (en bas), est synchronisée, le signal total est détectable par les systèmes MEG et EEG. Il s'apparente à celui d'un dipôle électrique dont la direction est celle de la moyenne des dendrites de la macrocolonne.

nos instruments, ils doivent représenter la somme des courants élémentaires d'assemblées de quelque 100 000 à un million de neurones activés en même temps et concentrés dans quelques millimètres cubes de cortex. Par chance, l'activité cérébrale implique souvent ce genre d'assemblées de neurones qui sont contenues dans des volumes, nommés macrocolonnes fonctionnelles, mesurant environ trois millimètres de diamètre et trois millimètres de profondeur. Chaque macrocolonne fonctionnelle se comporte comme un dipôle de courant dont la direction correspondrait à l'orientation moyenne des dendrites des neurones concernés (orientation qui est localement perpendiculaire à la surface du cortex). L'amplitude du dipôle résultant (généralement de l'ordre de dix nanoampères $\times$ mètre) est la somme des densités de courant dans la colonne (voir la figure 2).

Les dispositifs MEG et EEG détectent le champ magnétique et le potentiel dus à l'ensemble des courants sources et des courants volumiques. Toutefois, comme les courants volumiques sont toujours beaucoup moins intenses que les courants primaires, le champ magnétique qu'ils produisent est, en général, bien plus faible. Ainsi, les détecteurs MEG sont beaucoup plus sensibles aux courants primaires, bien localisés à l'intérieur de leurs macrocolonnes, qu'aux courants volumiques. Au contraire, les différences de potentiel mesurées en EEG sont dues aux lignes de courant circulant à la surface du scalp, c'est-à-dire à des courants volumiques. Cette distinction est, nous le verrons, partiellement responsable de la différence de résolution spatiale des deux méthodes.

Le champ magnétique décroît comme l'inverse du carré de la distance entre le capteur et le dipôle, alors que le potentiel décroît simplement comme l'inverse de la distance. De ce fait, les contributions des sources profondes aux enregistrements effectués sur le scalp sont plus importantes en EEG qu'en MEG. Par ailleurs, la MEG et l'EEG ont des sensibilités différentes selon que les dipôles sont perpendiculaires ou tangentiels au scalp (on les qualifie respectivement de sources radiales ou tangentielles). Comme tous les dipôles ont des orientations localement perpendiculaires à la surface du cortex, les sources radiales correspondent à des macrocolonnes fonctionnelles situées dans les gyri du cortex (les circonvolutions), tandis que les sources tangentielles correspondent à des colonnes de neurones disposées dans les sillons qui séparent les gyri (voir la figure 3). Les sources radiales donnent un champ magnétique très faible, voire nul, alors qu'elles produisent des potentiels très élevés. Ainsi, les deux branches de l'imagerie électromagnétique ont des propriétés complémentaires qui justifient d'effectuer des enregistrements couplés, afin de détecter avec la meilleure précision possible l'ensemble des dipôles sources, et ceci quelles que soient leur orientation et leur profondeur.

Si, par des méthodes que nous détaillerons plus loin, on parvient à localiser parfaitement la position des dipôles de courant caractérisant l'activité du cerveau, la taille des macrocolonnes (quelques dizaines de millimètres cubes) détermine la résolution spatiale minimale de l'imagerie électromagnétique. Comme nous le verrons, on n'atteint cette limite que rarement. En revanche, les courants étudiés ont une faible vitesse de conduction (par exemple, le potentiel postsynaptique qui engendre les courants sources dure environ dix millisecondes) et comme les signaux MEG

ou EEG peuvent être enregistrés plus de 1 000 fois par seconde, ces techniques sont assez rapides pour «filmer» l'évolution temporelle de l'activité cérébrale.

Les détecteurs

Le premier tracé EEG a été réalisé, en 1929, par le neurophysiologiste allemand Hans Berger qui a enregistré le signal électrique du cerveau d'un patient trépané. Depuis, le principe de mesure est resté le même, bien que les moyens techniques aient évolué. Il consiste à mesurer des différences de potentiel entre des électrodes disposées à la surface du crâne, le contact électrique étant assuré par un gel conducteur. Le nombre d'électrodes utilisées peut varier, de 20 électrodes dans le montage standard, à 128, voire 256 (montages utilisés essentiellement en neurosciences cognitives). Dans ce dernier cas, les électrodes sont disposées dans un bonnet posé sur la tête du patient alors que, pour des enregistrements de plusieurs jours comme c'est le cas en épilepsie, les électrodes sont collées directement sur le scalp. Étant donné qu'on ne peut pas mesurer de potentiel absolu, le choix d'une électrode de référence est indispensable, mais constitue l'une des limitations de l'EEG, puisque l'activité mesurée sur cette référence n'est, en réalité, pas fixe, mais évolue en fonction du temps. Les signaux électriques du cerveau furent, dès le début, utilisés pour étudier l'évolution temporelle de l'activité cérébrale, mais on ne commença à en faire des images qu'avec l'avènement de la magnétoencéphalographie.

Les champs magnétiques (de l'ordre de 10^{-13} tesla) produits par les très faibles courants électriques du cerveau sont un milliardi de fois inférieurs au champ magnétique terrestre. Dès lors, il faut recourir à des techniques de détection extrêmement sensibles dont la mise au point est récente. Les premiers enregistrements des champs magnétiques cérébraux ont été obtenus en 1972 par David Cohen, physicien spécialiste des techniques de blindage à l'Institut de technologie du Massachusetts. Ils étaient devenus possibles avec la mise au point de capteurs de champ magnétique fondés sur des supraconducteurs à basse température. Ces anneaux supraconducteurs nommés SQUIDS (pour *Superconducting Quantum Interference Device*, dispositif d'interférence quantique supraconducteur) avaient été mis au point par James Zimmerman, du Bureau américain des normes, deux ans auparavant seulement et transforment le flux de champ magnétique en tension électrique. Dans un MEG, les capteurs, confinés à l'intérieur d'un cryostat, sont plongés dans de l'hélium liquide contenu dans un réservoir placé au-dessus du casque pour assurer leur refroidissement. La consommation d'hélium liquide d'un tel instrument est d'environ 100 litres par semaine.

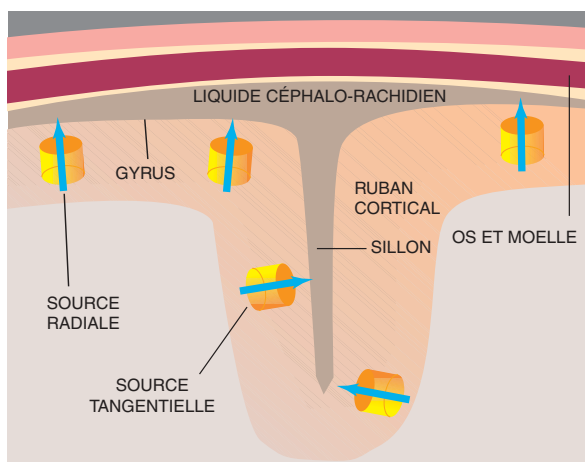
Toujours à cause de la faible intensité des champs cérébraux, le système de mesure doit être isolé des champs magnétiques externes et, pour ce faire, on réalise un «blindage». On sait que les champs magnétiques parasites, tels le champ magnétique terrestre ou les champs produits par les appareils électriques ou électroniques utilisés, varient lentement dans l'espace, tandis que les champs produits par l'activité neuronale décroissent rapidement avec la distance. Pour s'affranchir des champs parasites, chaque capteur contient parfois plusieurs bobines

réceptrices de flux dont les signaux sont soustraits de manière à éliminer la composante du champ magnétique qui varie peu dans l'espace, pour ne conserver que la composante qui s'atténue très vite, produite dans le cerveau. Par ailleurs, la protection la plus efficace consiste à placer le système de mesure dans une chambre blindée formée de parois en métal qui atténuent les champs extérieurs d'un facteur 10^3 à 10^4 .

À cause de la chambre blindée et de l'utilisation des supraconducteurs à basse température, la MEG est une technologie d'imagerie coûteuse, du même ordre de grandeur que l'IRM fonctionnelle. Néanmoins, ces instruments ont notablement progressé ces dernières années. Alors que les premiers systèmes ne comportaient qu'une trentaine de capteurs au maximum, et ne couvraient qu'une partie du cerveau, deux sociétés commercialisent aujourd'hui des systèmes comportant un casque de plus d'une centaine de capteurs, qui couvre la tête entière. De plus, grâce à ces nouveaux systèmes, on réalise des enregistrements simultanés MEG et EEG, et nous en examinerons l'intérêt.

La mise en images de la pensée

Lorsque l'on observe un cerveau en activité, comment distinguer les sites activés par une tâche que l'on étudie des sites qui le sont par d'autres tâches, voire qui correspondent à l'activité minimale de repos? En neurosciences cognitives, on recourt souvent à la technique dite du moyennage des tracés EEG ou MEG. En additionnant les tracés obtenus lors de la répétition d'un même stimulus dans la même tâche, on espère faire ressortir les composantes spécifiques, qualifiées de réponses évoquées, de l'activité cérébrale étudiée. Une réponse évoquée comporte souvent des composantes précoces qui interviennent environ entre 20 et 150 millisecondes après le stimulus et qui sont associées à la perception sensorielle du stimulus, mais aussi à des comportements cognitifs, tout comme le sont les composantes évoquées qui surviennent plus tardivement. Grâce à cette technique, on étudie de



3. L'ORIENTATION DES DIPÔLES qui modélisent l'activité des macrocolonnes détectées en MEG et en EEG dépend de leur position. En général, ces dipôles sont perpendiculaires à la surface du ruban cortical. Ainsi, les sources situées dans les sillons du cortex apparaissent souvent comme des dipôles tangentiels et les sources proches du scalp, situées sur les gyres, apparaissent comme des sources, qualifiées de radiales, perpendiculaires à la surface de la tête.

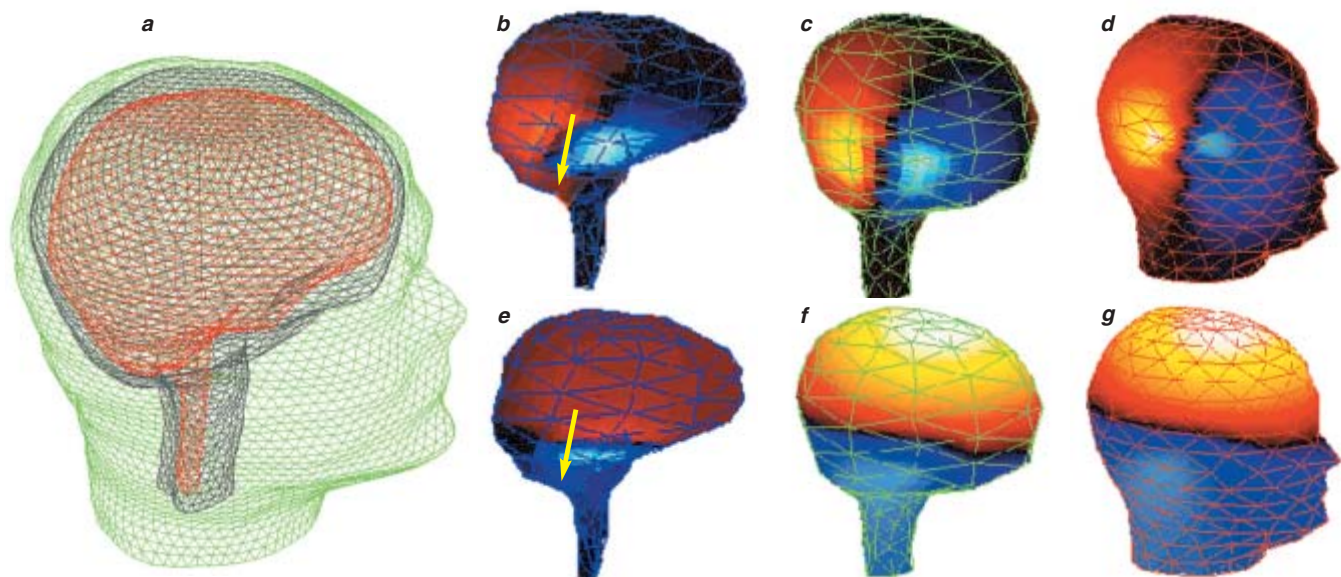
nombreux processus sensitifs ou cognitifs. Pour appliquer la méthode de moyennage des tracés, on doit admettre que les réactions cérébrales sont reproductibles d'un essai à l'autre et également d'un sujet à l'autre. Pour s'affranchir de cette hypothèse, on développe aujourd'hui de nouvelles procédures statistiques qui ne nécessitent plus de moyennage, et grâce auxquelles on analyse les données propres à chaque sujet et à chaque essai. Ainsi, de nombreux neurobiologistes admettent aujourd'hui que, durant une tâche cognitive, des assemblées de neurones sont activées et que leurs décharges sont synchronisées (voir *Synchronisation neuronales et représentations mentales*, par Wolf Singer, page 74). Par conséquent, en relevant, sur les enregistrements MEG ou EEG, les aires du cerveau dont les signaux se synchronisent au cours d'une tâche, les neurobiologistes espèrent identifier les régions qui sont associées à cette tâche, sans recourir au moyennage.

La localisation des sources

Lorsque l'on parvient à remonter jusqu'à la position, à l'orientation et à l'intensité des courants sources dont les effets se manifestent sur le scalp, on réalise une véritable image de l'activité cérébrale. Pour ce faire, la première difficulté réside dans le faible nombre de mesures dont on dispose : de l'ordre de 300, contre 10 000 à un million pour la tomographie par émission de positons ou l'IRM fonctionnelle. Ensuite, les signaux recueillis à distance des sites actifs doivent être traités mathématiquement afin de reconstituer la répartition des sources dipolaires qui leur ont donné naissance. Ceci revient à résoudre un problème qualifié de direct, puis un second problème qualifié d'inverse.

La résolution du problème direct consiste à modéliser la façon dont l'activité électrique du cerveau se mani-

fest globalement à la surface de la tête : étant donné des courants sources et des courants volumiques répartis dans le cerveau, pouvons-nous calculer les champs et les potentiels qu'ils engendrent sur le scalp? Ceci est nécessaire, car avant de pouvoir affirmer que telle configuration électrique et magnétique sur le scalp correspond à telle répartition de courants dans le cerveau, il faut savoir avec précision comment les champs produits par l'activité neuronale sont déformés par la traversée des différents milieux conducteurs de la tête. Ainsi, les courants volumiques dépendent de la géométrie et de la conductivité de tous les tissus de l'encéphale, propriétés qu'il nous faut connaître et modéliser, pour chaque sujet. Ces tissus ont une géométrie complexe et leur conductivité est mal connue. Cependant, bien que les valeurs des propriétés électriques des tissus mesurées *in vitro* ou *in vivo* sur des animaux anesthésiés diffèrent, on dispose d'un certain nombre de résultats qui sont suffisants pour résoudre approximativement le problème direct. Ainsi, l'os du crâne a une conductivité environ 80 fois inférieure à celle de l'ensemble des autres tissus, et cette conductivité est anisotrope, c'est-à-dire que sa valeur dépend de la direction du courant (le crâne a une conductivité, dans les directions tangentielles à sa surface, environ trois fois plus élevée que dans la direction perpendiculaire). On montre que cette anisotropie déforme les lignes de potentiel tangentielle-ment à la surface de la tête et, par conséquent, que ces lignes doivent apparaître sur le scalp beaucoup plus étalées qu'elles ne le sont à l'intérieur de la tête. En revanche, le champ magnétique est peu perturbé par les différences de conductivité et il est peu déformé par la présence de l'os entre les sources et les capteurs (ceci contribue aussi à la meilleure résolution spatiale de la MEG). Ayant une idée approximative de ces paramètres physiques, il nous faut déterminer la forme des «conducteurs», les



4. LE PROBLÈME DIRECT consiste à calculer les valeurs du champ magnétique et du potentiel électrique engendrés par une source, ici, un dipôle (flèche jaune) situé dans le cortex auditif. Pour cela, on dispose d'un modèle des interfaces cerveau-crâne et crâne-scalp, faisant apparaître les propriétés conductrices de ces milieux (a). On peut alors établir le champ magnétique à la surface du cerveau (b), de l'os (c),

et de la peau (d), ainsi que le potentiel électrique produit par le même dipôle sur chacune de ces surfaces (e, f, et g). On constate que le champ magnétique est peu déformé par les différents milieux (la tête est, pour ainsi dire, «transparente»), alors que, du fait de la mauvaise conductivité de l'os, le potentiel mesuré sur le scalp présente un aspect sensiblement différent de celui qu'il a au niveau du cortex.

Bernard Renault et Line Camero, LENA/Hôpital Pitié-Salpêtrière

tissus, la peau, l'os du crâne et la moelle osseuse, le liquide céphalo-rachidien, la substance blanche et la substance grise du cerveau. Ces modèles sont établis pour chaque sujet à partir d'images IRM anatomiques. L'ensemble de ces données concernant la conductivité et la géométrie des tissus est ensuite résumé en un maillage qui reproduit en trois dimensions les interfaces de ces différents milieux (voir la figure 4).

Le problème inverse

Disposant de ces modèles, nous pouvons poser différentes hypothèses quant à la répartition des sources de courant dans le cerveau, calculer leur effet au niveau du scalp et comparer ce résultat avec les grandeurs électromagnétiques effectivement observées. On espère ainsi reconstituer la position réelle des dipôles actifs dans le cerveau. C'est le problème inverse. Malheureusement, en 1853, le physicien allemand Helmholtz démontra que des configurations différentes de sources (des charges et des courants) contenues dans un volume conducteur peuvent donner, à l'extérieur, les mêmes grandeurs électromagnétiques. Par conséquent, il n'existe pas de solution unique au problème inverse : il nous faut introduire d'autres données afin de sélectionner une configuration parmi toutes les solutions possibles.

Chaque source, représentée par un dipôle de courant, est caractérisée par six paramètres : trois pour la position, deux pour l'orientation et un pour l'amplitude. Dans certains cas simples, on peut considérer que les courants sources sont représentés par un seul dipôle équivalent, mais, le plus souvent, il est nécessaire de considérer l'existence de plusieurs dipôles. Plus le nombre de dipôles est important, plus le problème devient ambigu. En général, pour avoir une solution, le nombre de paramètres à estimer (six par dipôle) ne doit pas excéder le nombre des données fournies par l'examen EEG ou MEG. Ainsi, des données EEG recueillies dans un montage utilisant 20 électrodes ne pourront pas être expliquées avec plus de 3 dipôles (6 paramètres pour 3 dipôles, soit 18 paramètres à déterminer). Dans le cas de la MEG, on a déjà signalé que les sources radiales contribuent très peu au champ détecté (et elles sont même parfaitement silencieuses dans un modèle de tête sphérique). Par conséquent, on ne recherche que des dipôles d'orientation tangentielle, ce qui réduit à cinq le nombre de paramètres à évaluer pour chaque source.

En 1986, Michael Scherg, de l'Hôpital universitaire d'Heidelberg, et Yves Von Cramon, de l'Institut Max Planck de neurosciences cognitives, à Leipzig, ont encore amélioré la méthode. Ils ont proposé de localiser les sources en résolvant le problème inverse non pas pour une unique carte instantanée, mais pour plusieurs échantillons temporels successifs du même potentiel ou champ magnétique évoqué. Comme il est peu vraisemblable que la répartition des sources varie beaucoup d'un échantillon du signal au suivant (les assemblées de neurones qui sont responsables de telle ou telle fonction sont les mêmes sur quelques dizaines de millisecondes), tout se passe comme si l'on disposait d'un plus grand nombre de mesures pour déterminer leur position. Aujourd'hui, tous les systèmes MEG sont accompagnés de logiciels utilisant des algorithmes spatiotemporels fondés sur ce principe.

L'activité cérébrale a une structure souvent complexe qui ne peut pas toujours être expliquée par des modèles



5. LE MAGNÉTOENCÉPHALOGRAPHE de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris. Le casque contient 151 capteurs supraconducteurs maintenus à très basse température grâce à l'hélium liquide contenu dans le réservoir supérieur. Cet instrument est équipé de 64 canaux d'enregistrements électroencéphalographiques, ce qui permet des mesures simultanées de l'activité électrique et l'activité magnétique du cerveau.

dipolaires de sources, mais on a montré que ces modèles s'appliquent bien aux composantes précoces des réponses évoquées (composantes qui correspondent souvent au traitement des données sensorielles provoquées par un stimulus) et que les solutions trouvées sont en général compatibles avec les connaissances déjà acquises en neurophysiologie des fonctions sensorielles ou motrices. Dans ces conditions, la précision de localisation peut être de quelques millimètres en MEG, et de un à deux centimètres en EEG. Cependant, les méthodes dipolaires ne sont plus suffisantes lorsque l'on étudie des signaux qui traduisent l'activité de réseaux de neurones étendus dans tout l'encéphale : des assemblées de neurones qui déchargent tous en même temps, mais qui ne sont pas concentrés dans une petite macrocolonne fonctionnelle, ne donnent pas un signal dipolaire. Pour s'affranchir de ces limitations, on a développé des modèles dits de sources distribuées. On considère alors un grand nombre de dipôles répartis régulièrement dans une partie ou dans la totalité du volume cérébral. On introduit des contraintes anatomiques qui restreignent le volume de recherche à la surface corticale, dont un modèle est établi à partir de l'IRM anatomique du sujet et « pavé » d'un grand nombre de dipôles. De plus, comme les courants sont émis par les dendrites de neurones disposés perpendiculairement au cortex, l'orientation de chaque dipôle est

connue et seule leur amplitude reste à déterminer. La difficulté réside dans le fait que le nombre de dipôles est très grand, et que la reconstruction des amplitudes reste un problème inverse sous-déterminé, c'est-à-dire pour lequel les quelque 300 mesures fournies par les capteurs ne suffisent pas à donner une solution unique. Il convient, là encore, d'ajouter des contraintes sur la forme des solutions recherchées, qui s'approchent ainsi de façon plus réaliste du fonctionnement réel du cortex. Une autre façon de réduire cette indétermination est de combiner des signaux MEG et EEG enregistrés simultanément dans un même problème inverse. En combinant ces données, on impose des contraintes supplémentaires à chacun des deux modèles, contraintes qui éliminent certaines solutions. On exploite ainsi la complémentarité des deux jeux de données, et on restreint les ambiguïtés sur les solutions (voir la figure 1).

Les différentes méthodes d'imagerie cérébrale autorisent de mieux en mieux la visualisation du cerveau vivant. Chacune a ses spécificités et les méthodes électromagnétiques permettent de mieux comprendre le codage des représentations du corps dans le cerveau et, plus particulièrement, de la plasticité de ces représentations. En effet, on constate que le vécu conscient de certaines pathologies s'accompagne de modifications non conscientes des représenta-

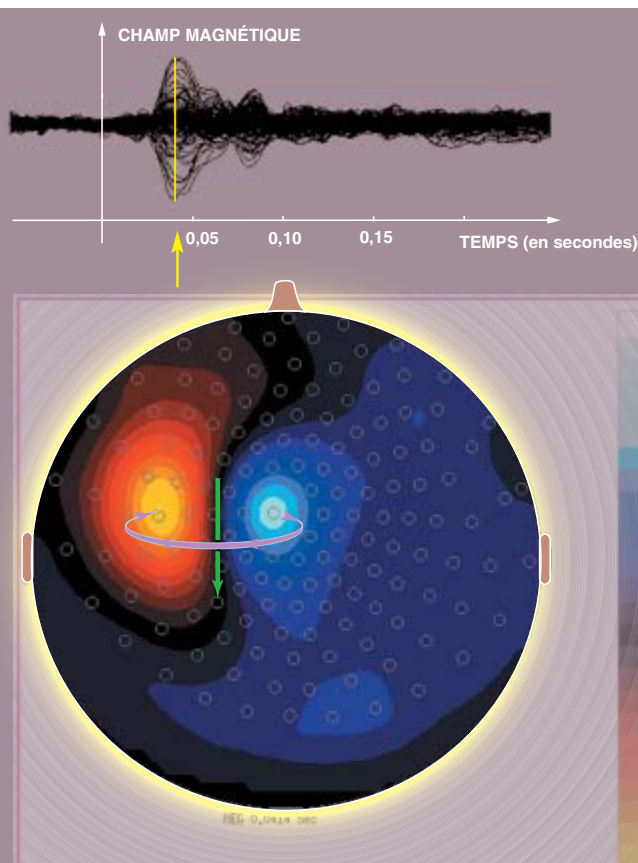
tions du corps dans le cortex, modifications qui peuvent, de surcroît, être provoquées par une action thérapeutique.

Les premiers travaux réalisés en MEG sur la plasticité des représentations corticales du corps datent du début des années 1990 et portent sur des adolescents atteints de syndactylie, une malformation congénitale des mains dont les doigts sont soudés les uns aux autres (sur une ou plusieurs phalanges). Ce handicap empêche l'opposition du pouce et des autres doigts, et rend les personnes atteintes incapables de se servir des objets usuels. Les patients sont opérés à l'adolescence de façon à séparer chirurgicalement les phalanges. Chez des adolescents qui ne présentent pas ce handicap, l'imagerie magnétique permet de repérer précisément la position des représentations de chacun des cinq doigts dans le cortex sensoriel primaire et d'observer, sur une distance d'environ deux centimètres, la façon dont ces représentations sont ordonnées, du pouce jusqu'à l'auriculaire. Chez les adolescents atteints de syndactylie, les représentations des doigts sont, au contraire, indiscernables les uns des autres. Chez les adolescents opérés, on a constaté, en moyenne 24 jours après l'opération, qu'après avoir appris à réaliser l'opposition du pouce et de l'auriculaire et à se saisir d'objets, les sujets ont des représentations du pouce et de l'auriculaire qui s'individualisent et se positionnent dans le cortex aux mêmes emplacements que chez les sujets sains.

L'étude des représentations du corps

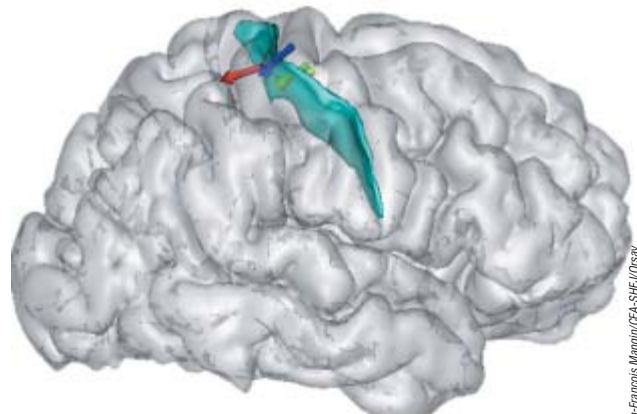
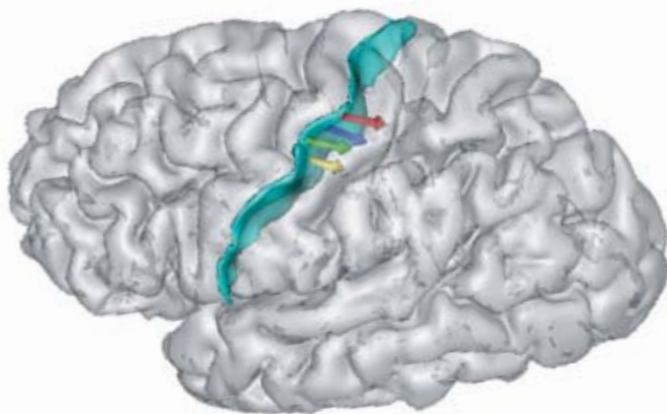
Cette plasticité des représentations cérébrales du corps existe aussi chez l'adulte. On la constate, en particulier, chez les patients amputés qui se plaignent souvent de douleurs associées à la sensation de «membre fantôme». Cette sensation, parfois extrêmement désagréable, est souvent provoquée par le toucher du visage (lors du maquillage chez les femmes ou du rasage chez les hommes). Jusqu'à une époque récente, on conseillait à ces patients d'accepter la perte de leur membre et d'en faire le deuil, sans que ce soutien psychologique ne soulage leurs douleurs. En 1995, les travaux de Herta Flor et de ses collègues de l'Université Humboldt de Berlin, ainsi que ceux de Vilayanur Ramachandran, du Centre sur le cerveau et la cognition de l'Université de Californie, ont montré que, contrairement à ce que l'on pensait, pour être efficaces, les thérapies devaient permettre au patient de conserver une représentation mentale consciente et active du membre amputé.

H. Flor et ses collègues ont constaté que le territoire cortical qui était occupé par le membre amputé était, après l'amputation, colonisé par des représentations du visage du patient et, de plus, que la douleur ressentie dans le membre fantôme était d'autant plus forte que cette colonisation était avancée. Dès lors, il semble que le meilleur moyen d'empêcher les douleurs est d'inhiber cette colonisation. Comment faire? Les techniques d'imagerie fonctionnelle ont montré que toute représentation mentale du corps en mouvement évoque des activités neuronales semblables aux activités enregistrées pendant l'acte moteur lui-même : autrement dit, lorsque l'on s'imagine bouger un bras, on active des réseaux de neurones en grande partie identiques aux réseaux mobilisés lorsque l'on bouge réellement ce bras. L'ensemble de ces résultats suggère que l'on pourrait empêcher la colonisation des territoires corticaux par des représentations inadéquates en



6. L'ÉVOLUTION TEMPORELLE des signaux reçus sur les capteurs MEG est représentée sur un graphe (en haut). On y observe, 40 millisecondes après un stimulus sensoriel, une décharge synchrone de plusieurs neurones (flèche jaune) correspondant à l'activation d'une assemblée de neurones dans le cortex sensoriel primaire. De la cartographie des champs magnétiques recueillis à cet instant (en bas), on déduit la position du dipôle équivalent à cette assemblée (en vert).

Bernard Renault et Line Garnero, LEVIA-Hôpital Pitié-Salpêtrière



Jean-François Mangin (CEA-SHFU/Orsay)

7. LA REPRÉSENTATION DES DOIGTS de la main sur le cortex somatosensoriel a été obtenu à partir d'enregistrements MEG. Chez les sujets normaux (à gauche), chaque doigt de la main droite est représenté par un groupe de neurones dont l'activité est équivalente à un dipôle (flèches). Ces dipôles sont tangentiels, car ils correspondent à des macrocolonnes de neurones situés dans un sillon, le sillon central dit de Rolando (en turquoise). On constate

que le pouce (en jaune), l'index (en vert), le majeur (en bleu) et l'auriculaire (en rouge) sont représentés dans le cortex selon l'ordre anatomique (pour des raisons techniques, seuls quatre doigts ont été stimulés). Chez un patient atteint de dystonie (à droite), cet ordre n'est plus respecté et certaines représentations (pouce et index) sont superposées (on a reconstitué ici la représentation de la main non dominante).

entraînant le patient à garder une représentation mentale vivace du membre absent.

On a appliqué ce type de rééducation et constaté qu'elle est efficace dans un grand nombre de cas. Très récemment, en utilisant cette fois l'IRM fonctionnelle, Pascal Giraud et ses collègues de l'Institut des sciences cognitives de Lyon, ont constaté des phénomènes semblables chez un patient amputé des deux mains. Suite à l'amputation, les aires de son cortex qui codaient les représentations des mains avaient disparu au profit d'une extension des représentations de son visage. Après la greffe de deux nouvelles mains, les représentations corticales des mains de ce patient ont réoccupé leur place initiale sur les territoires corticaux qui leur appartenaient.

L'inné et l'acquis

Au Centre MEG-EEG de la Pitié-Salpêtrière, nous avons obtenu de nouveaux résultats dans le domaine de la plasticité des représentations corticales du corps qui ont révélé certains mécanismes des dystonies, en particulier d'une maladie nommée la «crampe de l'écrivain», syndrome handicapant et difficile à rééduquer. Cette dystonie est un désordre neurologique entraînant des contractures musculaires involontaires responsables de postures anormales. Elle se manifeste de diverses façons avec, notamment, une forme précoce et généralisée, dont l'origine génétique est établie. En revanche, pour les formes tardives, dont l'origine génétique reste controversée, on considère souvent que des tâches répétitives participent au déclenchement de la maladie.

Récemment, nous avons étudié 23 patients atteints de dystonie unilatérale, ne touchant qu'une seule main (la main dominante de chaque sujet) et comparé les représentations des doigts de leurs mains avec celles de 20 sujets normaux. Notre hypothèse était que la maladie devait modifier la représentation corticale des doigts de la main dominante : nous pensions constater un défaut d'ordonnement des doigts de cette main ou une superposition des représentations de plusieurs de ces doigts dans le cortex des patients. Or, contrairement à cette hypothèse, nous avons constaté une faible désorganisation des représentations des doigts de la main dominante et dystonique, sauf pour quelques patients très atteints. En revanche, la représentation de la main non

dominante et non dystonique était désorganisée, d'autant plus que l'expression de la maladie dans la main dominante était forte. Pour interpréter ces résultats surprenants, nous postulons que, dans l'hémisphère non dominant, l'inné, c'est-à-dire l'expression génique de la maladie, se manifeste de façon presque pure, alors que les représentations quasi normales observées dans l'hémisphère dominant traduisent une réorganisation acquise par le patient qui, réagissant contre l'expression de ses gènes, a retardé l'expression de sa maladie en apprenant à se servir de sa main dominante. Les patients les plus atteints, chez qui les représentations de l'hémisphère dominant sont également désorganisées, seraient ceux chez qui, en quelque sorte, les gènes l'emportent.

L'ensemble de ces études montre que les représentations corticales du corps sont malléables et qu'elles sont produites par des interactions de l'expression des gènes, de l'environnement, du comportement et des effets correcteurs des thérapies et de la rééducation. Les instruments d'imagerie électromagnétique, si performants pour l'exploration du cerveau humain, commencent à bouleverser notre conception, sans doute trop rigide, du fonctionnement cérébral. Dans le futur, ils devraient aussi nous aider à mieux comprendre la part de l'inné et celle de l'acquis dans nos comportements.

Bernard RENAULT et Line GARNERO dirigent le Laboratoire de neurosciences cognitives et d'imagerie cérébrale du CNRS, à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

A. MOLGINER, J. GROSSMAN, U. RIBARY et al, *Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography*, in *PNAS*, vol. 90, pp. 3593-3597, 1993.

S. BAILLET, L. GARNERO, G. MARIN et J.-P. HUGONIN, *Combined MEG and EEG source imaging by minimization of mutual information*, in *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 46, pp. 522-534, 1999.

P. GIRAUD, A. SIRIGU, F. SCHEINDER et J.-M. DUBERNARD, *Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands*, in *Nature Neuroscience*, vol. 4, pp. 691-692, 2001.

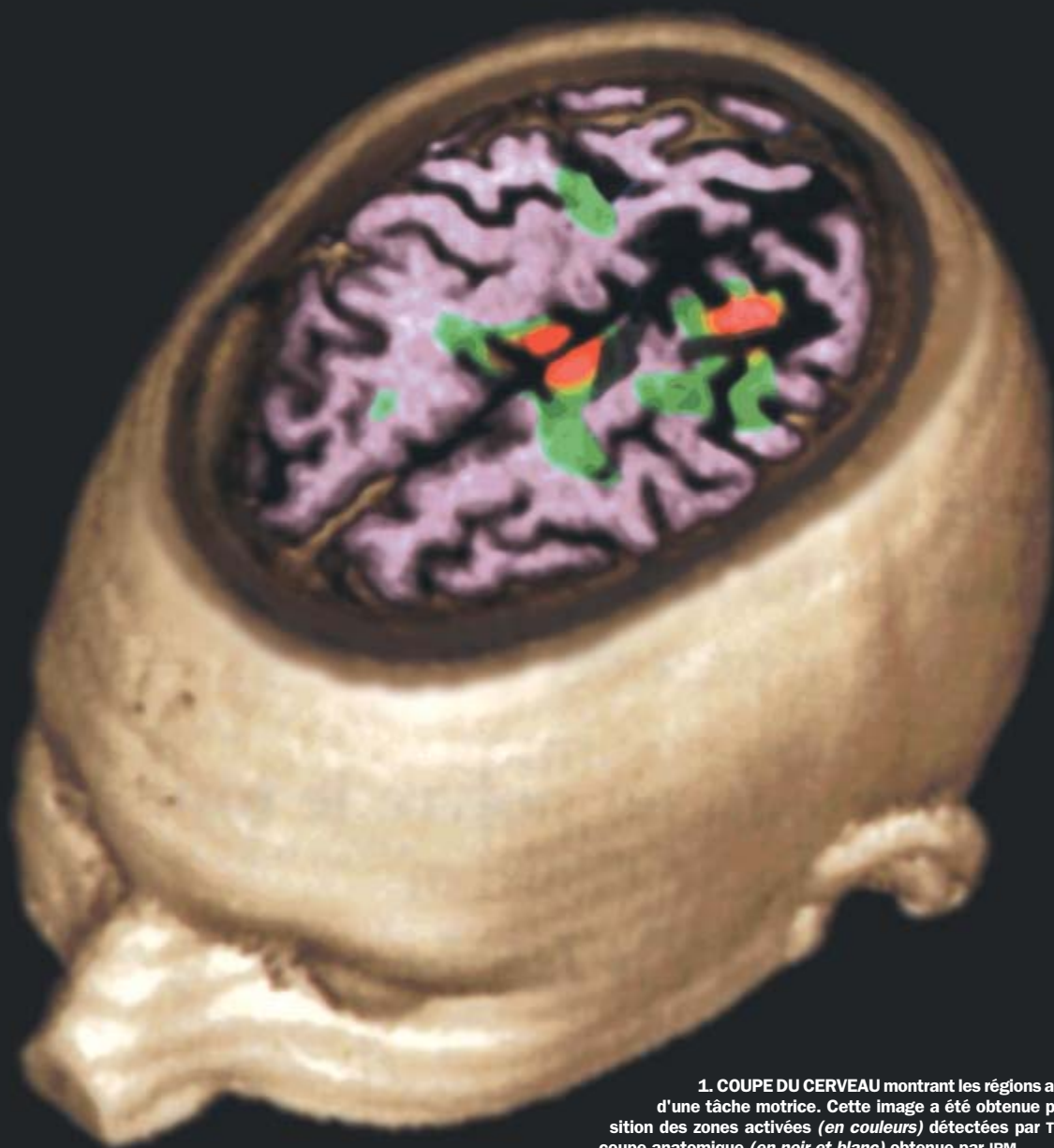
S. MEUNIER et al., *Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotype traits and adaptive reorganization*, in *Annals of Neurology*, vol. 50, pp. 521-527, 2001.

V. RAMACHANDRAN, *Le fantôme intérieur*, Éditions Odile Jacob, 2002.

L'imagerie cérébrale : IRM et TEP

BERNARD MAZOYER

Grâce aux méthodes d'imagerie médicale, notamment l'imagerie par résonance magnétique, IRM, et la tomographie par émission de positons, TEP, on observe «en direct» le cerveau fonctionner. En combinant ces méthodes et des tests psychologiques rigoureux, on décrypte les mécanismes de la pensée, voire de la conscience.



1. COUPE DU CERVEAU montrant les régions activées lors d'une tâche motrice. Cette image a été obtenue par superposition des zones activées (en couleurs) détectées par TEP, sur une coupe anatomique (en noir et blanc) obtenue par IRM.

Disposera-t-on un jour d'un dispositif qui, sans traumatisme pour la personne subissant l'examen, mesurera instantanément l'activité du cerveau ? Aujourd'hui, un tel appareil tient de la science-fiction. Néanmoins, les neurobiologistes disposent d'une panoplie de techniques d'imagerie dont chacune révèle des aspects particuliers de l'architecture et du fonctionnement du cerveau. On en distingue deux grandes catégories : la magnétoencéphalographie et l'électroencéphalographie, d'une part, la tomographie par émission de positons et l'imagerie par résonance magnétique, d'autre part. La magnétoencéphalographie et l'électroencéphalographie permettent d'observer l'activité électrique du cerveau, activité qui accompagne la propagation de l'influx nerveux (voir *L'exploration du cortex par son activité électromagnétique*, par Bernard Renaud et Line Garnerio, page 34). La tomographie par émission de positons, TEP, et l'imagerie par résonance magnétique, IRM, donnent accès aux variations du flux sanguin, lesquelles reflètent l'activité métabolique cérébrale, c'est-à-dire l'activité énergétique des neurones.

Ces méthodes d'imagerie sont complémentaires, mais seules la TEP et l'IRM permettent d'obtenir des images tridimensionnelles précises du cerveau. Grâce à ces méthodes, les neurobiologistes lisent dans le cerveau presque comme à livre ouvert : ils repèrent les régions activées lors de l'exécution d'une tâche, et les zones lésées par une maladie, ou par un traumatisme. Grâce à l'IRM et à la TEP, l'imagerie cérébrale donne des clés pour l'étude de l'esprit, de la pensée et de la conscience.

La tomographie par émission de positons

Depuis les premières observations de Claude Roy et de Charles Sherrington de l'Université de Cambridge, en 1890, on sait que les fonctions supérieures du cerveau modifient localement le débit sanguin. Lorsqu'une aire cérébrale participe à l'exécution d'une tâche (faire tourner mentalement un objet, faire un calcul mental, repérer une couleur parmi d'autres), les neurones de cette zone et ceux avec lesquels elle est reliée sont activés. Leurs connexions, les synapses, échangent des informations. Cette activité consomme de l'énergie. Les petites artères irriguant les régions concernées du cerveau se dilatent pour apporter un surcroît d'oxygène : toute activité cérébrale se traduit par une augmentation du débit sanguin. De cette découverte a germé l'idée que l'on pourrait localiser les régions impliquées dans les tâches cognitives par l'intermédiaire du débit sanguin : si l'on trouvait une « molécule-marqueur » dont la concentration dans le sang refléterait le débit sanguin, on pourrait observer de l'extérieur l'activité siégeant à l'intérieur du crâne.

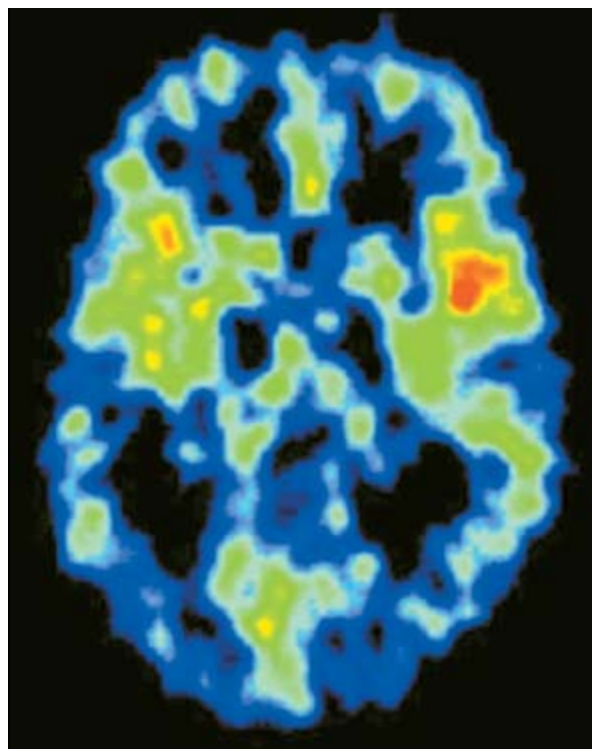
Parmi les nombreuses molécules biologiques qui permettent de suivre le débit sanguin, l'une est particulièrement intéressante du fait de sa simplicité et parce qu'on la trouve en grande quantité dans tous les tissus biologiques, y compris dans le sang et le tissu cérébral : l'eau. En TEP, on détecte les molécules d'eau de l'extérieur en utilisant de l'eau radioactive que l'on injecte au sujet par voie intraveineuse. L'eau radioactive diffuse dans l'ensemble du réseau artériel et dans les tissus.

Dans ces molécules d'eau radioactives, le noyau d'oxygène qui contient normalement huit protons et huit neutrons est remplacé par un noyau d'oxygène qui ne comporte que

huit protons et sept neutrons : c'est l'oxygène 15. L'oxygène 15 est instable : un de ses protons se transforme rapidement en neutron, en émettant un positon et un neutrino. Le noyau fils est un atome d'azote stable. Les noyaux d'oxygène 15 n'existent pas à l'état naturel, et sont produits dans un cyclotron où des protons sont accélérés et projetés sur une cible gazeuse d'azote 14. Les noyaux d'azote – qui contiennent sept protons – capturent les protons et se transforment en noyaux d'oxygène 15. L'oxygène 15 produit est ensuite mélangé avec de l'hydrogène à deux pour cent et l'ensemble passé dans un four où de la vapeur d'eau radioactive est produite. Cette vapeur d'eau radioactive est ensuite piégée dans un flacon avant d'être injectée au sujet.

Lorsque les molécules d'eau radioactive ont été introduites dans l'organisme, leurs noyaux d'oxygène 15 se désintègrent rapidement (la période radioactive de l'oxygène 15 est égale à 123 secondes) en émettant des positons et des neutrinos (les neutrinos n'interviennent pas, car ils n'interagissent quasiment pas avec la matière). Le positon est l'antiparticule de l'électron, c'est-à-dire, notamment, qu'il a la même masse que la particule de matière ordinaire dont il est l'image, mais qu'il porte une charge opposée (+e). Matière et antimatière s'annihilent dès qu'elles sont en présence : un positon et un électron du milieu environnant s'annihilent en libérant une paire de photons d'énergie déterminée (511 kiloélectronvolts). Les deux photons sont émis dans deux directions diamétralement opposées (ces propriétés résultent de la conservation de la quantité de mouvement et de l'énergie au cours de la réaction).

Ainsi quand un positon émis par un noyau d'oxygène 15 est émis dans le milieu environnant, il se recombine quasi instantanément à un électron du milieu, la réaction libérant



2. IMAGE PAR TEP D'UN SUJET AU REPOS. Les régions sont d'autant plus rouges que des désintégrations s'y sont produites. Les désintégrations reflètent le débit sanguin cérébral.

deux photons gamma. Plus le débit sanguin est élevé, plus la probabilité qu'un tel événement se produise augmente. L'objet de la TEP est de repérer les photons qui ont été émis simultanément à 180 degrés. Ces photons, très énergétiques, traversent en grande partie le cerveau et le crâne, de sorte qu'on peut les détecter en dehors de la boîte crânienne.

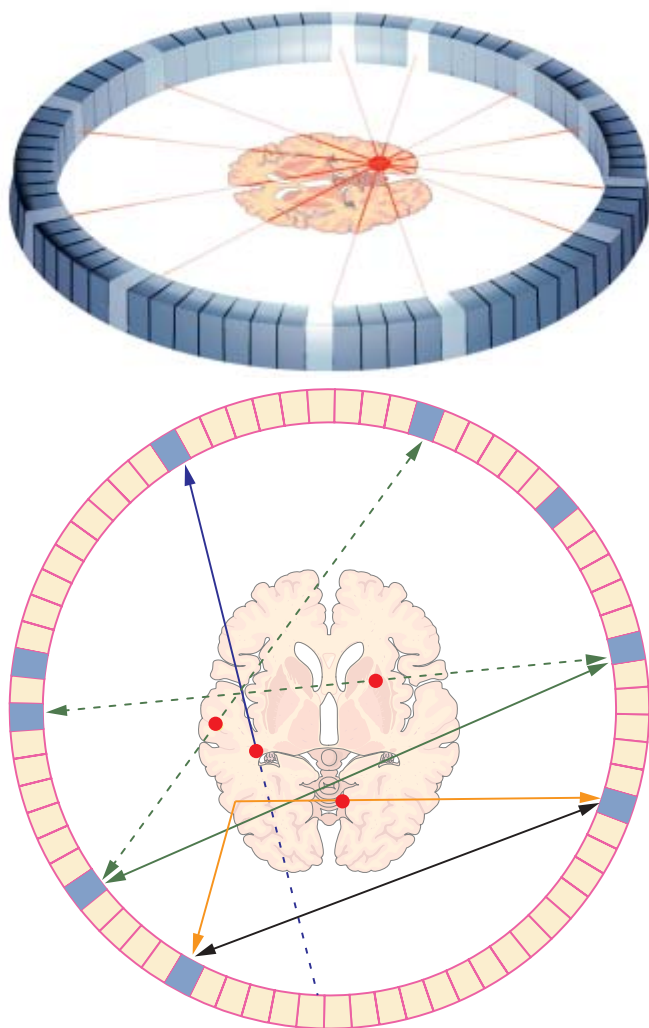
Le dispositif de détection, la caméra à positons, a une forme de cylindre, et entoure la tête du sujet. La paroi interne de l'appareil est tapissée de détecteurs de photons gamma. Lorsqu'une paire de photons gamma de 511 kiloélectronvolts arrive simultanément sur deux détecteurs (on

parle de coïncidence), on admet qu'ils sont issus de la dématérialisation d'un même positon. Les photons partant dans deux directions opposées lors de la dématérialisation, on peut en déduire la droite, joignant les deux détecteurs, où s'est produite la dématérialisation. Au cours d'une seule expérience TEP, on enregistre plusieurs millions d'événements de ce type. Comment savoir en quel point de la droite de coïncidence s'est précisément produite la dématérialisation ?

La reconstruction des images consiste à retrouver le nombre de dématérialisations qui se sont produites en chaque point de toutes les lignes joignant des détecteurs deux à deux. Il s'agit d'un problème mathématique, connu sous le nom d'inversion de la transformée de Radon, qui peut être résolu de multiples façons. Notons que plusieurs types d'événements aboutissent à la détection de deux photons en coïncidence (voir la figure 3). Par exemple, deux photons qui arrivent simultanément sur deux détecteurs peuvent provenir d'une même paire, mais aussi de deux paires différentes, un des deux photons de chacune des «vraies» paires en jeu ayant été dévié ou absorbé par la matière. Plusieurs techniques existent pour distinguer ces types d'événements et obtenir une estimation de ceux qui correspondent à de vraies coïncidences. Après l'analyse mathématique, on obtient une série de «coupes» contiguës du cerveau qui représentent la concentration en noyaux d'oxygène 15 en chaque point, ce qui reflète le débit sanguin local.

Les tâches cognitives pendant lesquelles on peut cartographier le débit sanguin local sont variées. L'absence de champ magnétique permet d'installer un matériel standard de psychologie expérimentale (dispositifs de stimulation visuelle et auditive, systèmes d'enregistrements de réponses par caméra vidéo, micros, ordinateur...). En outre, le silence de l'appareil et la possible installation d'une chambre noire autour de la caméra favorisent l'expérimentation. Enfin, la période (le temps qu'il faut pour que la moitié des molécules d'eau radioactives se soient désintégrées) des noyaux émetteurs de positons est brève : 123 secondes. Cette propriété est importante dans le contexte de l'utilisation de ces molécules chez l'homme, car, d'une part, l'irradiation subie par les sujets est faible et, d'autre part, cette radioactivité disparaissant rapidement, on peut faire plusieurs études chez le même sujet. Cette courte durée de vie impose néanmoins que l'eau radioactive soit préparée dans les minutes qui précèdent son injection, et que deux injections successives soient espacées de 8 à 10 minutes.

Le premier prototype de caméra TEP a été mis au point dans les années 1970 par Gordon Brownell au Laboratoire de Brookhaven, aux États-Unis. Pour l'étude des fonctions cognitives, la TEP a occupé une place centrale dans les années 1980, grâce à l'élaboration, en 1983, par l'équipe de Marcus Raichle, à Saint-Louis, d'une méthode de cartographie rapide (environ deux minutes). La façon la plus simple de mettre en évidence les aires cérébrales impliquées dans une tâche consiste à comparer la carte de débit enregistrée pendant cette tâche à celle d'une tâche de référence enregistrée chez le même sujet quelques minutes auparavant. La tomographie par émission de positons a une résolution spatiale de l'ordre de huit millimètres et permet de cartographier le débit cérébral dans tout le cerveau. Ainsi, il s'agit d'une vraie technique d'imagerie tridimensionnelle. Cependant sa résolution temporelle reste médiocre, et son utilisation dans le contexte des fonctions cognitives est en voie d'abandon du fait de l'émergence



3. LA TEP CONSISTE À INJECTER UN PRODUIT RADIOACTIF au sujet et à détecter les photons issus de la désintégration. Chaque désintégration (les points rouges) engendre deux photons émis dans des directions diamétralement opposées. Le sujet est placé dans un cylindre recouvert de détecteurs (en haut). Quand deux détecteurs détectent en même temps deux photons, on déduit qu'une désintégration s'est produite sur la ligne joignant les détecteurs. Au cours de l'acquisition de l'image, des milliers de photons sont ainsi détectés. Un traitement mathématique est ensuite nécessaire pour déduire des lignes sur lesquelles les désintégrations se sont produites les points précis où elles ont eu lieu. Cette opération tient compte d'un certain nombre de photons qui faussent l'analyse des données (en bas) : les photons qui subissent des diffusions (en orange), qui sont absorbés (en pointillés bleus) ou qui sont détectés simultanément par groupe de trois ou plus (en pointillés verts) donnent l'illusion que les désintégrations ont eu lieu sur d'autres lignes (en traits pleins noirs et verts).

de l'IRM fonctionnelle, technique ayant de meilleures résolutions spatiale et temporelle, et ne nécessitant pas d'injection de produit radioactif.

TEP et neurotransmission

Toutefois, la TEP reste la seule méthode qui permette d'aborder l'étude des relations entre la cognition et la neurotransmission. Lorsqu'ils communiquent, les neurones libèrent des molécules, les neuromédiateurs, dans les synapses, les jonctions entre neurones. Ces molécules diffusent dans l'espace synaptique et se fixent sur leurs récepteurs spécifiques situés sur le neurone cible. La quantité de neuromédiateurs libérés au cours d'une activité cognitive est extrêmement faible (de l'ordre de quelques milliardièmes de mole). Pour étudier un système de neurotransmission par tomographie par émission de positons, on utilise un traceur marqué par un élément radioactif qui se fixe, comme le neuromédiateur endogène, sur des récepteurs membranaires des neurones. Généralement, il s'agit de molécules proches des neuromédiateurs endogènes, voire identiques, dont on rend le noyau d'un des atomes radioactif. Généralement, on marque le neuromédiateur avec du carbone 11, isotope du carbone 12 naturel. Comme l'oxygène 15, le carbone 11 est instable et se désintègre en émettant un positon. Sa période radioactive est de l'ordre de 20 minutes, ce qui signifie qu'on dispose d'environ 40 minutes après l'injection pour effectuer des images.

On a ainsi obtenu des cartes de densité de récepteurs fixant différents neuromédiateurs. On pourrait cartographier les neuromédiateurs lors de la réalisation de tâches cognitives. Lors d'une tâche, des neuromédiateurs sont libérés et sont en compétition avec les neuromédiateurs exogènes pour se fixer sur leurs récepteurs : certains neuromédiateurs marqués fixés sur des récepteurs cèdent la place à des neuromédiateurs endogènes, de sorte que la quantité de neuromédiateurs marqués fixés sur des récepteurs diminue par rapport à l'état de repos. Une carte obtenue en faisant la différence entre les deux états devrait permettre d'identifier les sites où ont été libérés les neurotransmetteurs. Toutefois, cette approche se heurte à divers obstacles : d'une part, la longue période radioactive du carbone 11 signifie que l'acquisition d'une image dure entre 20 et 40 minutes, ce qui limite le type de tâche que l'on peut étudier (la lecture et les discours sont des exemples de tâches possibles). Ensuite, compte tenu des doses maximales admissibles, un sujet ne doit pas subir plus de deux examens au total. Enfin, à cause de la variation de débit sanguin, la quantité de neuromédiateurs marqués qui parvient aux récepteurs fluctue au cours d'une activité cérébrale. Dès lors, déterminer l'importance de l'activité synaptique au cours du temps à partir de la concentration en traceurs fixés sur des récepteurs demande d'avoir au préalable établi des cartes du débit sanguin cérébral pour les mêmes tâches cognitives. Puisqu'elle multiplie les images à acquérir, cette condition impose de réduire les doses pour chacune d'entre elles, de sorte que la qualité statistique des images est réduite.

Qu'elle soit consacrée à l'étude du débit sanguin ou à la neurotransmission, la TEP reste une technique limitée dans sa précision spatiale. Les plus petits détails observés mesurent environ un centimètre, et les images sont entachées d'un bruit de fond statistique qui nuit à leur qualité. Quant au traceur radioactif, même s'il est inoffensif aux doses utilisées, les contraintes qui découlent de son usage

interdisent la pratique de certains protocoles expérimentaux. Autant de raisons qui expliquent pourquoi, au cours des années 1990, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, l'IRMf, s'est si rapidement imposée dans les laboratoires de neurobiologie pour l'étude des fonctions cognitives. L'IRMf permet d'obtenir en quelques secondes des images du cerveau avec une précision de l'ordre de trois à quatre millimètres, sans injection de produit radioactif.

L'imagerie par résonance magnétique

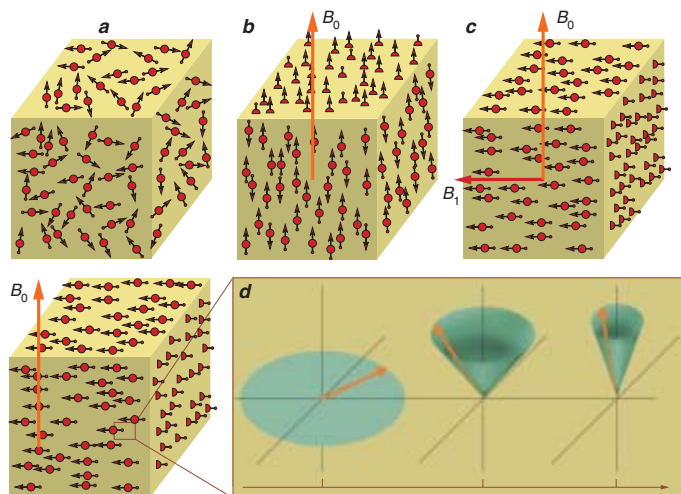
L'IRMf dérive d'une méthode d'imagerie de la matière vivante, l'imagerie par résonance magnétique, conçue au début des années 1970 par Paul Lauterbur de l'Université d'Urbana, aux États-Unis. L'IRM consiste à observer les tissus biologiques à travers les propriétés magnétiques de l'un de leurs constituants majoritaires, le noyau d'hydrogène. À l'instar de toute particule, l'unique proton qui constitue le noyau de l'atome d'hydrogène possède un moment magnétique, une sorte de petit aimant nommé spin. En temps ordinaire, les spins des noyaux d'hydrogène des tissus s'orientent de façon aléatoire dans l'espace d'un noyau à l'autre, de sorte que le moment magnétique global est nul. En revanche, lorsqu'on place un sujet dans un champ magnétique, les spins des noyaux d'hydrogène s'orientent dans la direction de ce champ. Il apparaît donc un moment magnétique global. Tout se passe comme si, en plongeant le sujet dans un champ magnétique, on l'«aimantait».

Au cours d'une IRM, on mesure l'aimantation résultante en chaque point des tissus analysés. Comme cette aimantation est proportionnelle à la quantité de noyaux d'hydrogène présents, et que les tissus se distinguent par leur contenu en eau, la carte des aimantations résultantes reproduit l'anatomie des tissus. Simple dans son principe, l'IRM est relativement difficile à mettre en œuvre. Dans les

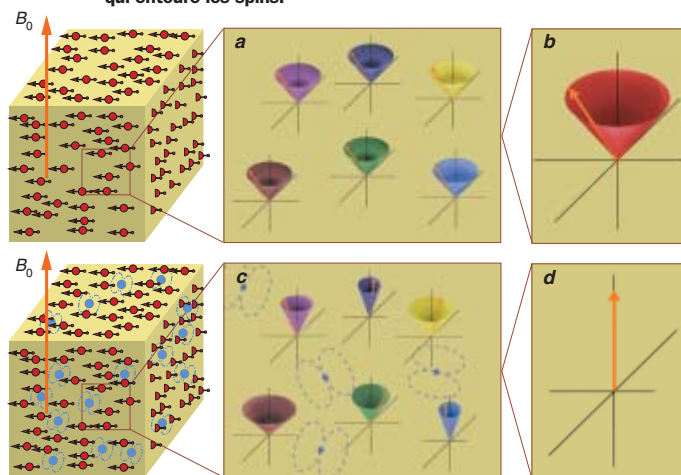


4. COUPE ANATOMIQUE DU CERVEAU obtenue par IRM. On y voit la substance grise, la substance blanche et le liquide céphalo-rachidien (en noir), qui nourrit les cellules nerveuses.

tissus, la somme des moments magnétiques élémentaires est parallèle au champ magnétique appliqué, B_0 , mais sa valeur est très faible : les spins engendrent donc un champ magnétique parallèle au puissant champ magnétique externe, mais impossible à distinguer. Pour mesurer l'aimantation du tissu, il faut l'écarter de l'axe du champ externe. Pour ce faire, on utilise un autre champ magnétique, B_1 , perpendiculaire au champ B_0 . Les spins élémentaires sont inclinés



5. PAR LA MÉTHODE D'IRM, on obtient des images des tissus en suivant les mouvements des spins (les flèches) des noyaux d'hydrogène (en rouge) dans les tissus. Normalement, les spins, dans les tissus, sont orientés aléatoirement (a). Quand on applique un premier champ magnétique, B_0 , ils s'alignent selon ce champ (b). On applique ensuite un second champ magnétique, B_1 , perpendiculaire (c), qu'on éteint aussitôt. Les spins se redressent alors en tournant autour de la verticale (d). En tournant, ils émettent une onde électromagnétique dont l'amplitude décroît à la vitesse du spin qui se redresse. La vitesse de rotation autour de la verticale est proportionnelle au champ magnétique local qui entoure les spins.



6. LES IMPURETÉS modifient le champ magnétique local. En l'absence d'impuretés (a), tous les spins tournent à la même vitesse lors de la relaxation, c'est-à-dire quand on a supprimé le champ magnétique B_1 . Le moment magnétique résultant, somme des spins, décrit, lui aussi un cône (b). En revanche, en présence d'impuretés pourvues d'un petit champ magnétique, les spins tournent à des vitesses différentes selon l'influence qu'exercent sur eux les impuretés : ils se déphasent (c). Le moment magnétique résultant s'oriente rapidement parallèle à B_0 (d). Ainsi, en présence d'impuretés, l'amplitude de l'onde électromagnétique, proportionnelle à la vitesse de redressement verticale du moment magnétique total, décroît plus vite.

par rapport au champ magnétique B_0 . L'angle de basculement, généralement 90 degrés, est fixé par la durée d'application du second champ. Pour que l'opération réussisse, il faut que le second champ tourne autour de l'axe de B_0 aussi vite que le feraient les spins s'ils étaient libres. Si l'on inclina un spin, puis qu'on le relâchait, il tournerait autour de l'axe de B_0 à une fréquence proportionnelle à B_0 (le coefficient de proportionnalité dépend de la particule). Pour que le second champ soit efficace, il doit tourner à cette fréquence (voir la figure 5). Cette situation de résonance est analogue à celle d'une balançoire que l'on pousse : pour accélérer la balançoire, on doit pousser en phase avec le balancement.

Du spin à l'image

Une fois le second champ B_1 interrompu, le retour des moments magnétiques élémentaires dans une direction parallèle à B_0 n'est pas instantané, mais progressif, caractérisé par deux constantes de temps : le temps de relaxation longitudinale (T_1) de la composante de chaque spin selon B_0 , et le temps de relaxation transversale (T_2) de la composante du moment magnétique global perpendiculaire à B_0 . Les valeurs de T_1 et de T_2 varient suivant la nature du tissu. Pour la substance grise – les cellules du cortex –, T_1 , égal à une seconde, est dix fois supérieur à T_2 , tandis que dans le sang, T_1 , qui vaut 1,2 seconde, est égal à cinq fois T_2 . Le coefficient T_2 est toujours inférieur à T_1 . En effet, dans un milieu hétérogène du point de vue des propriétés magnétiques, tels les tissus, les noyaux d'hydrogène «voient» le champ magnétique B_0 un peu différemment. Après la suppression de B_1 , ils tournent donc à des vitesses distinctes, si bien que la somme des composantes perpendiculaires à B_0 de chacun des noyaux s'annule rapidement, alors que les spins sont encore inclinés. Pour cette raison, le temps de relaxation transverse est toujours plus court que le temps de relaxation longitudinale.

Selon que l'on mesure T_1 ou T_2 , tel ou tel tissu apparaît au premier plan. Une image montrant les temps de relaxation longitudinale en chaque point d'un cerveau – image dite pondérée en T_1 – aura un tout autre aspect qu'une image reflétant les temps de relaxation transversale – image pondérée en T_2 . Le choix du type d'image dépend des informations recherchées. Par exemple, si l'on veut obtenir une image du cerveau montrant la limite entre le cortex et la substance blanche, il est préférable d'acquérir une carte des temps de relaxation longitudinale, car c'est pour ce paramètre que le contraste entre le cortex et la substance blanche est le plus élevé.

Comment mesure-t-on T_1 et T_2 ? Par le biais de l'onde émise par les spins qui tournent. Tout moment magnétique en mouvement émet une onde électromagnétique. Dans le cas de l'IRM, l'onde émise appartient au domaine des ondes radio. On la détecte par une bobine placée autour du sujet, où elle induit un courant alternatif. L'amplitude de ce courant alternatif décroît avec une constante de temps égale à T_2 , que l'on sait mesurer. En choisissant correctement des séquences spécifiques du second champ magnétique B_1 , on peut déduire T_1 et T_2 .

Pour obtenir la répartition spatiale des valeurs de T_1 ou de T_2 en chaque point d'un tissu, il faut soit appliquer ces techniques point par point dans le volume du tissu, soit faire en sorte que chaque point émette une onde différente. La seconde solution est la plus souvent retenue. À

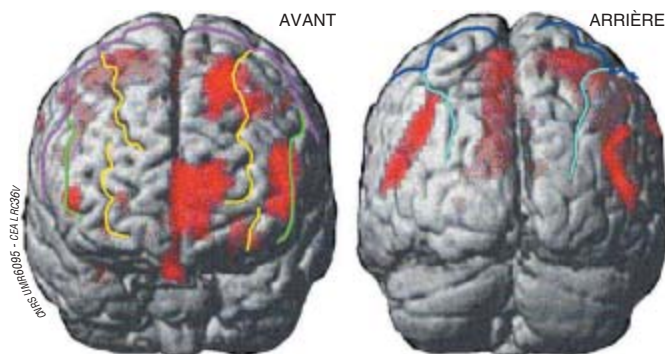
la place d'un champ B_0 uniforme, on applique un champ qui croît dans les trois directions de l'espace. Les spins de chaque zone tournent donc, après le basculement, à des vitesses distinctes. Par conséquent, les longueurs d'onde des ondes émises diffèrent, et elles induisent dans la bobine de mesure, non pas un courant électrique de fréquence unique, mais une multitude de courants alternatifs qui se superposent. Par analyse de Fourier, on isole de ce signal les fréquences qui autorisent le calcul du temps de relaxation pour chacune des zones élémentaires du tissu.

Ces procédés fournissent des images anatomiques de qualité, tant sur le plan de la résolution spatiale que temporelle. Les images pondérées en T_1 ont une résolution spatiale de moins d'un millimètre (voir la figure 4), mais leur temps d'acquisition dure plusieurs minutes. En revanche, bien que la précision des images pondérées en T_2 soit plus faible – quelques millimètres –, elles peuvent être acquises plus rapidement. Depuis sa mise au point dans les années 1980, l'IRM est devenue un outil de référence dans les hôpitaux quand on recherche à localiser précisément une tumeur, ou encore quand on évalue l'étendue d'une lésion, un accident vasculaire cérébral, par exemple.

L'IRM est devenue « fonctionnelle » en 1991, quand John Belliveau et ses collègues de l'Hôpital général du Massachusetts, à Boston, publièrent une étude du système visuel à l'aide de l'IRM. Les biologistes avaient procédé, comme pour la tomographie par émission de positons, en injectant un traceur paramagnétique, le gadolinium, qui se dilue dans le sang et modifie les propriétés magnétiques locales des tissus, ce qui permet de visualiser les régions actives du cerveau. Ce n'est que l'année suivante que Ken Kwong et la même équipe présentèrent une étude réalisée par IRM fonctionnelle dans sa version actuelle, c'est-à-dire sans injection de traceur radioactif, mais fondée sur l'observation en temps réel des variations de l'oxygénation du sang.

Les globules rouges, vecteurs de l'oxygène, modifient localement les propriétés magnétiques du sang, car ils contiennent de l'hémoglobine, une molécule qui, selon qu'elle transporte ou non de l'oxygène, change de propriétés magnétiques. Lorsqu'elle est sous forme d'oxyhémoglobine (l'oxygène y est fixé), la molécule d'hémoglobine est diamagnétique (son moment magnétique s'oriente dans le sens opposé à celui du champ magnétique appliqué). En revanche, sous forme de désoxyhémoglobine, dans le sang veineux, notamment, l'hémoglobine est paramagnétique : son moment magnétique est dans le sens du champ et proportionnel à celui-ci. Par conséquent, lorsqu'un sujet est placé dans un appareil d'IRM, le champ magnétique au voisinage de la désoxyhémoglobine diffère de celui près de l'oxyhémoglobine : la désoxyhémoglobine se comporte comme une hétérogénéité magnétique. Cette hétérogénéité contribue au déphasage des spins et écourte la relaxation de la composante transverse du moment magnétique total et donc réduit la valeur de T_2 par rapport à la valeur obtenue dans le sang artériel, pauvre en désoxyhémoglobine (voir la figure 6).

Lors d'une activité cérébrale, le flux cérébral augmente et l'oxygène abonde : l'activité cérébrale au cours des tâches cognitives consomme de l'oxygène, et les petites artères irriguant le cerveau se dilatent pour répondre à cette demande. Or l'afflux d'oxygène dépasse largement les besoins énergétiques, à la fois en amplitude et en volume. M. Raichle et ses collègues ont montré que lors d'une stimulation visuelle, l'apport d'oxygène est 10 fois supé-



7. RÉSEAU NEURONAL activé durant l'état de repos conscient. Ces régions ont été obtenues par TEP, puis superposées à une vue tridimensionnelle du cerveau acquise par IRM. On constate que diverses zones restent actives (en rouge) même durant le repos.

rieur à la consommation effective. En résumé, l'activité cérébrale se traduit par un enrichissement en oxygène des régions mises en jeu. Cet apport d'oxygène réduit les hétérogénéités dues à la désoxyhémoglobine, dans le compartiment veineux de la circulation : le T_2 augmente, atteignant presque celui du sang artériel.

La cartographie des fonctions cognitives en IRMf consiste à obtenir des images en continu des variations de la valeur de T_2 en tout point du cerveau lorsque le sujet effectue certaines tâches par rapport à une tâche contrôle. Par rapport à la TEP, l'IRMf est une technique en « temps réel » dont la résolution temporelle est celle du temps de réponse vasculaire aux événements neuronaux (une à deux secondes). Sa résolution spatiale est de l'ordre de quelques millimètres, voire inférieure au millimètre dans certaines applications. Elle présente l'avantage de ne pas nécessiter d'injection de produits d'aucune sorte, le traceur étant endogène. De ce fait, des examens répétés sont possibles sans aucun inconvénient.

L'IRM fonctionnelle

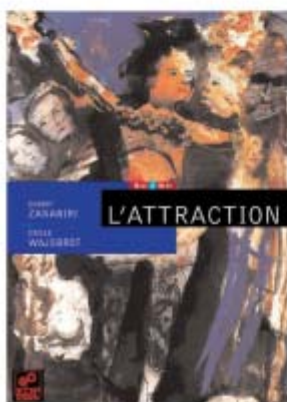
L'IRMf, par son innocuité et par son excellente résolution temporelle et spatiale, autorise une grande variété de protocoles expérimentaux. Plusieurs domaines en ont déjà bénéficié, notamment l'étude du système visuel et du système oculomoteur, et celle de la mémoire de travail, l'espace cérébral où sont traitées les informations qui arrivent avant d'être envoyées vers des centres plus spécialisés ou éliminées. Ce type d'études est maintenant généralisée à l'ensemble des régions corticales et sous-corticales pour toutes les fonctions cognitives. L'IRMf est également appelée à jouer un rôle majeur dans l'étude de la plasticité cérébrale. L'étude fine dans le temps des phénomènes de plasticité cérébrale au cours de l'apprentissage ou lors de la récupération fonctionnelle après une lésion reste hors d'atteinte des autres techniques d'imagerie. Grâce à l'IRMf, il devient possible de suivre l'activité cérébrale non seulement avant et après apprentissage, mais également pendant cet apprentissage. Enfin, en neurochirurgie, l'IRMf permet de localiser précisément les aires cérébrales qu'il convient à tout prix d'épargner au cours d'une intervention sur le cerveau : les aires dominantes du langage, par exemple, ne sont pas toujours situées dans le même hémisphère et il convient de le vérifier avant une intervention.

Toutefois, l'IRMf n'est pas dénuée de contraintes : la présence d'un champ magnétique intense impose des règles strictes en ce qui concerne le recrutement des sujets participant aux études, en particulier pour vérifier l'absence de tout

Sciences humaines ou sciences exactes ? Faut-il choisir ?

Mot à Mot

Une nouvelle collection propose le dialogue entre ces deux univers trop souvent étanches.



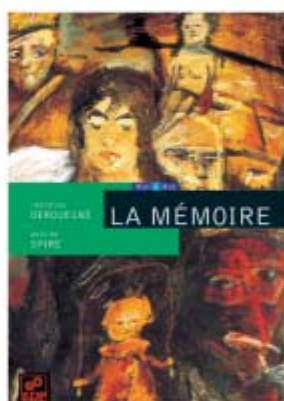
Chérif Zananiri, Cécile Wajsbrot

L'ATTRACTION LA DÉFENSE LA MÉMOIRE

Une collection
dirigée par
Nicole Czechowski



Wolf H. Fridman, Henri Leclerc



Christian Derouesné, Antoine Spire

EN LIBRAIRIE LE 2 OCTOBRE 10 €



élément ferro-magnétique sur (ou dans) le corps du sujet (prothèses métalliques d'articulations, pile cardiaque, prothèses dentaires). Ensuite, le matériel permettant d'envoyer des stimulations visuelles ou auditives au sujet et d'enregistrer ses réponses doit être diamagnétique afin de ne pas perturber le champ magnétique. Contrairement à la TEP, l'expérimentation en IRMf nécessite des dispositifs munis de miroirs ou de fibres optiques pour délivrer les stimulus visuels, et de tuyaux pneumatiques pour les stimulus auditifs. De surcroît, l'exiguïté du tunnel où est placé le sujet gêne certaines personnes sujettes à la claustrophobie. L'impression de confinement que ressentent certains sujets à l'intérieur du tunnel constitue en soi un biais expérimental psychique, car leur état mental est perturbé. Enfin, le dispositif IRM engendre un bruit notable qui entrave parfois l'expérimentation.

IRM et TEP pour l'étude de la conscience

Les neurobiologistes ont mis à profit ces dernières années l'IRM et la TEP pour explorer la conscience, qu'il s'agisse des rêves ou du contenu de notre conscience lorsque nous sommes éveillés. Pierre Maquet et ses collègues de l'Université libre de Bruxelles ont été les premiers à étudier par TEP les différents états de vigilance chez l'homme sain. Les biologistes ont montré qu'au cours du sommeil profond le débit sanguin diminue dans certaines régions du cerveau, notamment au niveau du pont, du mésencéphale et du thalamus, ce qui signifie que leur activité se met partiellement en suspens. À l'inverse, lors du sommeil paradoxal (les phases de rêves), une partie de ces zones, ainsi que d'autres, s'activent. Des lésions dans ces structures engendrent des troubles de la vigilance et de la conscience.

Au Groupe d'imagerie neurofonctionnelle de Caen, nous tentons d'identifier les zones du cerveau impliquées dans la conscience. Cette étude soulève une question de fond : qu'est-ce que l'état conscient de «repos»? La plupart des expériences de TEP et d'IRMf utilisent l'activité cognitive de repos comme référence pour évaluer les modifications hémodynamiques pendant les tâches expérimentales.

À première vue, poser cette question semble déplacer le problème. Comment étudier l'état de repos conscient? À quel état de référence peut-on le comparer?

Un seul état de référence ne suffit pas, car toute activité synaptique apparaissant sur la différence des images entre l'état de repos et l'état de référence peut être attribuée soit à un processus actif qui, pendant l'état de repos, augmente l'activité neuronale, soit à un processus durant l'état de référence réduisant cette activité. Pour lever cette difficulté, nous avons utilisé de nombreuses tâches de référence, variées dans leur contenu cognitif. La logique de cette approche est que, plus les tâches de référence sont multiples et différentes, plus la probabilité qu'elles aient le même effet sur l'activation d'une région est faible.

La conscience au repos

Compte tenu du nombre limité de tâches que l'on peut faire effectuer à un même sujet, une telle étude doit nécessairement être conduite sur différents groupes de sujets, chacun réalisant une tâche de référence particulière en sus de la tâche correspondant à l'état de repos. Nous avons réalisé les expériences avec 63 jeunes hommes, droitiers, dont la langue maternelle était le français, et ayant suivi un enseignement supérieur durant trois à cinq ans. Les neuf protocoles expérimentaux auxquels ils ont été soumis mettaient en jeu un large champ de stimulus et de modes de réponse. Les stimulus étaient aussi bien visuels (une source lumineuse, un dessin...) que sonores (écoute de mots, de phrases et d'histoires). Lors de la condition de repos, on affiche la consigne suivante 30 secondes avant le début de l'acquisition : «La prochaine condition de mesure est une condition de repos. Vous n'aurez pas de tâche particulière à effectuer. Relaxez-vous, essayez de ne pas bouger et gardez les yeux fermés. Laissez aller vos pensées en évitant des activités systématiques comme compter ou repenser aux tâches déjà effectuées.»

Les images ont été acquises par TEP et superposées à des images IRM anatomiques obtenues au préalable. Le résultat principal de cette étude est

que l'état de repos met principalement en jeu un réseau d'aires situées dans l'hémisphère gauche, et deux autres zones, plus réduites, dans l'hémisphère droit (voir la figure 7). Différentes expériences semblent indiquer que ce réseau est bien impliqué dans des processus actifs qui sous-tendent la pensée consciente. Il est intéressant de remarquer que ces régions sont récentes du point de vue phylogénique. Cette découverte vient étayer l'hypothèse selon laquelle la pensée consciente a émergé tardivement dans le règne animal et n'est vraisemblablement à l'œuvre que chez l'homme et ses plus proches parents.

Ces résultats, les premiers obtenus chez l'homme sain, confortent les théories matérialistes de l'esprit. La conscience ne semble être qu'une activité cérébrale particulière, et non, comme les héritiers de la pensée de Descartes le soutiennent, une fonction détachée de tout substrat matériel.

Quel est l'avenir de l'imagerie cérébrale fonctionnelle ? À court terme, il est prévisible qu'elle va poursuivre son expansion et que les études concernant les bases neuronales des fonctions cognitives chez le témoin volontaire se multiplieront. Maintenant que l'on sait que la pensée peut être explorée de façon quantitative, psychologues, linguistes, comportementalistes, et bien sûr neurobiologistes l'utiliseront de plus en plus. À moyen terme, on peut espérer que la comparaison des images obtenues par IRM, TEP et par les méthodes électromagnétiques révélera de nouveaux aspects du fonctionnement cérébral. À plus long terme, une théorie neurobiologique de la pensée devrait émerger de l'ensemble des informations recueillies sur les différents niveaux d'organisation du cerveau. Les neurobiologistes partis à l'exploration du support matériel de la pensée poursuivent leur quête, suivant ainsi le conseil de Bertrand Russell : «Sans doute, il est contraire à la raison de tenter l'impossible ; mais tenter le possible qui a l'air impossible est le sommet de la sagesse».

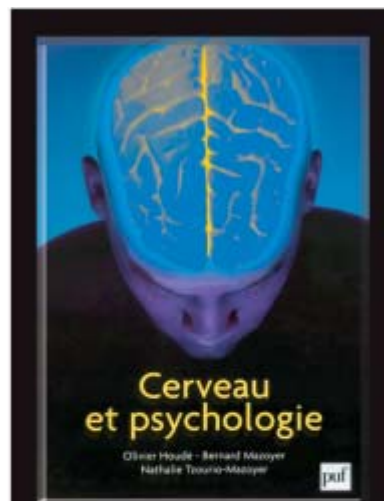
Bernard MAZOYER dirige le Groupe d'imagerie neurofonctionnelle, CNRS UMR6095, CEA LRC36V, Université de Caen et de Paris 5.

B. MAZOYER et al., *Cortical Networks for Working Memory and Executive Functions Sustain the Conscious Resting State in Man*, in *Brain Research Bulletin*, vol. 54, pp. 287-298, 2001.

B. MAZOYER, *Cartographie du cerveau et de la pensée*, in *Le cerveau, le langage, le sens*, Odile Jacob, 2002.

B. MAZOYER, *L'imagerie cérébrale fonctionnelle*, Que Sais-Je n°3268, Presses Universitaires de France, 2002.

O. HOUDÉ, B. MAZOYER, N. TZOURIO-MAZOYER, *Cerveau et Psychologie*, Presses Universitaires de France, 2002.



614 pages - 28 €

"La première synthèse française des données d'imagerie cérébrale et de psychologie expérimentale.

Splendides images.

Un ouvrage qui a sa place dans la bibliothèque de tout homme cultivé.

Indispensable à lire et à méditer."

Jean-Pierre Changeux,
La Recherche

"Une brillante réussite. L'ouvrage est cohérent, le style clair et précis, les références toujours pertinentes."

Michel Imbert,
Pour la science

"Tous ceux qui s'intéressent aux énigmes du cerveau apprécieront l'exhaustivité de l'ouvrage."

Kheira Betayeb,
Science et vie

"Un événement !"

Hervé Ponchelet,
Le Point

"Un livre très richement illustré. Une référence."

Impact Médecin

puf

Le développement et l'évolution du système nerveux

PHILIPPE VERNIER

Le système nerveux central, interface du corps et de l'environnement, est, chez l'être humain, le siège de la conscience. Son développement est une succession de segmentations et de régionalisations.

Selon Méphistophélès, le héros diabolique du *Faust*, de Goethe, «La fabrique de la pensée» est «comme un métier de tisserand, où une poussée du pied met en mouvement mille fils, où les navettes circulent de-ci de-là, où les fils se déroulent sans qu'on les voie, où chaque coup produit mille entrecroisements.» Cette vision romantique de la formation du cerveau chez l'embryon est proche de celle des biologistes, aujourd'hui : une même trame guide la formation du cerveau chez tous les vertébrés. Cependant, un plan d'organisation identique n'empêche pas la diversité des cerveaux, ni celle des comportements qui en dépendent. Aussi, depuis deux siècles, les biologistes étudient le développement de cet organe afin d'en comprendre la complexité et de mettre au jour les principes qui gouvernent son élaboration. Ils sont aidés dans leur quête par l'analyse de l'évolution des espèces qui tente de répondre à la question : comment une «forme se forme»? Dans la première moitié du XIX^e siècle, les embryologistes, Karl-Ernst Von Bär et Ernst Hæckel en Allemagne, Geoffroy-Saint-Hilaire, Jean-François Meckel et Étienne Serres, en France, conscients des liens entre les mécanismes de l'évolution et ceux du développement de l'embryon, ont proposé que les modifications du développement de l'embryon seraient la cause de la diversité des formes adultes des animaux.

Par exemple, selon Meckel, Serres et surtout Hæckel, le développement embryonnaire des vertébrés récapitule les étapes de l'évolution. Ainsi, le développement d'un poisson s'arrêterait prématurément, alors que celui de l'oiseau, et *a fortiori* celui de l'être humain, accomplirait quelques étapes supplémentaires. Ce principe de récapitulation «l'ontogénie récapitule la phylogénie» a été «prouvé» par Hæckel au prix... d'une des plus célèbres fraudes de l'histoire des sciences : pour étayer son propos, Hæckel n'a pas hésité à publier des dessins d'embryons de diverses espèces qui n'étaient fidèles ni aux proportions au sein de chaque embryon ni au stade de maturité qui diffère selon les espèces.

Pourtant, depuis une dizaine d'années, l'idée que les étapes du développement embryonnaire se déroulent plus ou moins vite selon les espèces est devenue l'une des clefs de la compréhension de l'action des gènes du développement. Ce phénomène, nommé hétérochronie par Hæckel lui-même, est essentiel à la diversité des formes adultes. À toutes les étapes de l'embryogenèse, l'organisme et le

système nerveux se développent plus ou moins vite et dans des proportions variables selon les espèces.

Les résultats obtenus sur le contrôle génétique du développement du cerveau ont révélé la profonde unité qui marque le développement embryonnaire des vertébrés. De la lamproie à l'homme, les mêmes gènes gouvernent les mêmes étapes de l'embryogenèse. Aujourd'hui, l'homologie des étapes du développement des vertébrés est utilisée par les embryologistes pour comprendre comment de petites variations dans la nature ou l'expression des gènes engendrent une grande variété de formes chez ces animaux.

De l'homogénéité vers l'hétérogénéité

Quels que soient les mécanismes, un système nerveux fonctionnel doit fournir à l'organisme les moyens physiques de recevoir les informations du monde environnant, mais aussi celles qui proviennent du corps lui-même. Pour construire un organe aussi complexe, la solution sélectionnée très tôt au cours de l'évolution a été d'organiser le système nerveux de façon topographique : le rôle de chaque neurone dépend de la place qu'il occupe et de sa localisation au sein des réseaux de neurones qui régissent l'ensemble des comportements animaux. Le développement embryonnaire du système nerveux se résume à la mise en place des neurones au bon endroit et au bon moment. L'établissement ultérieur des connexions appropriées entre les neurones du système nerveux central et la périphérie du corps est l'autre versant de ce développement. Voyons comment ce système nerveux s'organise lors de son développement et comment des territoires s'y différencient grâce à l'action de quelques gènes.

Après la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde, l'œuf se divise (voir la figure 2) et forme un amas, nommé morula, de cellules indifférenciées. Puis, cet amas se creuse d'une cavité, le blastocèle. Les cellules constituent deux couches, ou feuillettes : l'ectoderme, au-dessus de la cavité,

1. LE SYSTÈME NERVEUX des vertébrés, ici d'une souris (vue du dessus, en haut et de côté, en bas), est, au dixième jour, un tube qui se referme. On a mis en évidence un gène qui n'est exprimé que sur la ligne médiane (en bleu foncé). Celle-ci résulte de la soudure, à la façon d'une «fermeture éclair» des bourrelets neuronaux le long de la face dorsale de l'embryon. Ce dernier mesure ici environ cinq millimètres.