

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.

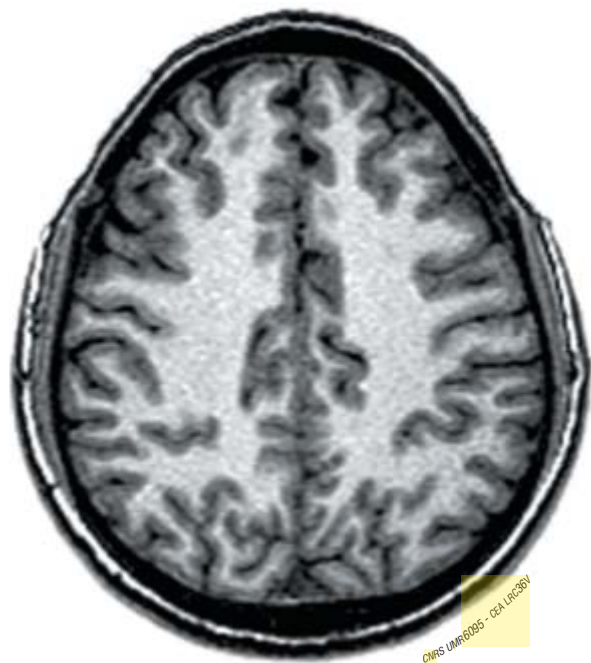
Qu'elle soit consacrée à l'étude du débit sanguin ou à la neurotransmission, la TEP reste une technique limitée dans sa précision spatiale. Les plus petits détails observés mesurent environ un centimètre, et les images sont entachées d'un bruit de fond statistique qui nuit à leur qualité. Quant au traceur 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

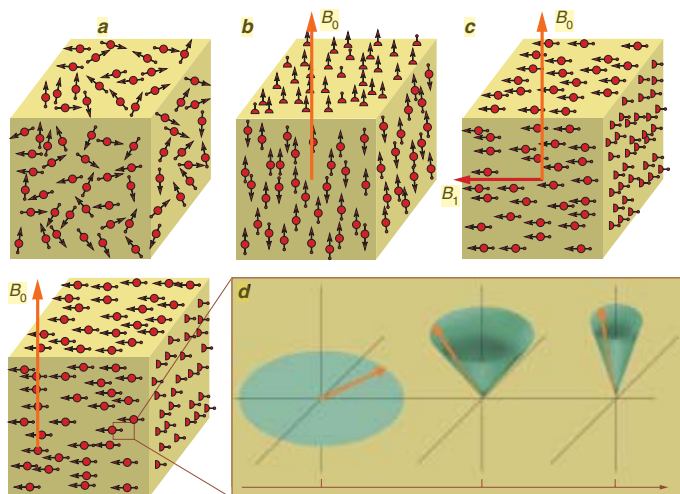
L'IRMf dérive d'une méthode d'imagerie de la matière vivante, l'imagerie par résonance magnétique, conçue au début des années 1970 par Paul Lauterbur de l'Université d'Urbana, aux États-Unis. L'IRM consiste à observer les tissus biologiques à travers les propriétés magnétiques de l'un de leurs constituants 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

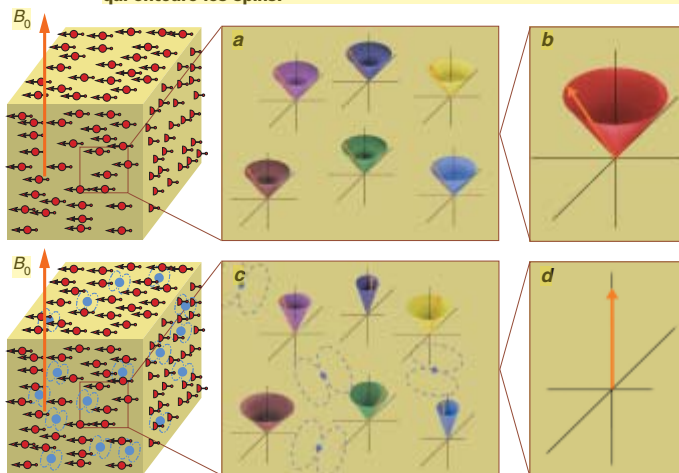


4. COUPE ANATOMIQUE DU CERVEAU obtenue par IRM. On y voit la substance grise, la substance blanche et le liquide céphalo-rachidien (en noir), qui nourrit les cellules nerveuses.

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 vertical 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