

IRM fonctionnelle cérébrale clinique

Professeur D. LE BIHAN

Depuis une vingtaine d'années, les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale révolutionnent nos connaissances sur le fonctionnement cérébral normal et pathologique, car, pour la première fois, elles permettent une analyse in vivo, dans l'espace et dans le temps, des phénomènes neuronaux, métaboliques, et hémodynamiques liés à l'activité cérébrale. On peut donc s'attendre à des retombées majeures de ces techniques pour la prise en charge des patients, qu'il s'agisse du bilan fonctionnel pré-opératoire pour limiter les déficits neurologiques après neurochirurgie, du suivi de la récupération cérébrale après accident vasculaire ou traumatisme crânien, de l'évaluation de déficits cognitifs dans les pathologies liées au vieillissement, du suivi de l'efficacité de médicaments neuro ou psychotropes, d'épilepsie, etc... Pourtant, à ce jour, l'utilité clinique et l'imagerie d'activation cérébrale a été peu étudiée et ses indications restent limitées (alors que l'on assiste à une véritable explosion de ses applications dans le domaine des neurosciences et des sciences cognitives).

Dans ce contexte, et parmi les différentes techniques existantes, l'IRM fonctionnelle aura-t-elle un rôle à jouer dans le domaine clinique ?

Les bases générales et l'organisation fonctionnelle du cerveau humain ont pu être affinées grâce à la Tomographie par Emission de Positons (TEP), utilisant principalement comme traceur l'eau marquée à l'oxygène 15. Si la TEP reste l'outil de référence pour l'étude des récepteurs et du métabolisme (neurotransmission, oncologie), son utilisation pour l'étude de l'activation cérébrale en clinique est restreinte: outre le petit nombre d'équipements disponibles du fait de contraintes techniques lourdes et coûteuses (cyclotron, radiochimie), la résolution spatiale et temporelle de la TEP est médiocre et il est impossible d'imager des enfants, compte-tenu de l'irradiation. La SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) est beaucoup plus accessible, moins onéreuse et irradiante et est largement utilisée pour la quantification des débits sanguins cérébraux dans de multiples pathologies, mais la durée d'acquisition des images ne permet pas de suivre l'activité cérébrale dans le temps.

Dans ce contexte, la très jeune IRM fonctionnelle ou IRMf, née au début des années 90 (1), possède bien des atouts, puisqu'elle satisfait les critères essentiels de faisabilité clinique (2): totale innocuité (pas d'injection de produit de contraste avec la méthode BOLD, Blood Oxygenation Level Dependent (3-5)), étude à l'échelon individuel (et non de groupes de sujets), résolution spatiale (jusqu'à 1mm) et résolution temporelle (jusqu'à 1/10ème de seconde avec l'imagerie ultra-rapide) inégalées, disponibilité sur les sites cliniques, coût relativement faible, surtout si elle est couplée à l'IRM cérébrale conventionnelle ("anatomique") toujours nécessaire chez les patients neurologiques.

Quelles sont donc les conditions nécessaires pour faire de l'IRM fonctionnelle cérébrale un outil clinique de demain?

La principale condition est de travailler au sein d'une équipe multi-disciplinaire l'IRMf faisant appel à des compétences très diverses. Certes, la mise au point de la technique nécessite le concours de physiciens et biophysiciens, informaticiens, électroniciens, statisticiens, pour l'acquisition et le traitement des données, mais on peut espérer une simplification et une standardisation de la méthode pour son usage clinique. Des compétences en neuroanatomie, neurophysiologie, neuropsychologie, neuropathologie médicale et chirurgicale et bien entendu neuroradiologie, sont surtout indispensables pour concevoir, réaliser, et interpréter correctement les tests de stimulation que subiront les patients. La multidisciplinarité permet de formuler une question clinique claire et précise, d'évaluer la faisabilité, de mettre au point des paradigmes d'activation rigoureux et d'optimiser l'acquisition, l'analyse et l'interprétation des données. En milieu hospitalier, le neuroradiologue est la plaque tournante de cette équipe, compte-tenu de sa connaissance de l'IRM, de la neuroanatomie et de la pathologie neurologique,

Sur le plan technique, la méthode BOLD impose de travailler à haut champ (>1.5T). Les séquences d'écho de gradient rapide peuvent être utilisées dans certains cas (6, 7), mais le développement actuel de l'imagerie ultra-rapide (Echo-Planar) doit s'imposer dans les hôpitaux afin de favoriser l'éclosion de l'IRM fonctionnelle clinique (de même que celle de l'imagerie de diffusion et de perfusion dont les contraintes techniques sont voisines (8)). Enfin, les volumineuses données (jusqu'à 2000

images par examen) nécessitent des moyens informatiques de transfert et de stockage adaptés, ainsi que des stations de travail équipées de logiciels dédiés à l'analyse d'images fonctionnelles (dont certains sont déjà disponibles).

L'analyse des images d'IRMf est une étape cruciale qui consiste à établir des cartes d'activation cérébrale à partir de statistiques des changements temporels du signal (probabilité qu'une région cérébrale donnée soit activée, eu égard au changement de signal pendant l'activité par rapport à un état de référence). Au préalable, les artefacts liés aux mouvements de la tête du sujet pendant l'acquisition doivent être détectés et corrigés. Il s'agit d'un problème très difficile que les logiciels actuels ne résolvent qu'imparfaitement, et qui restera un facteur limitant dans l'avenir. Les variations de signal liées à l'effet BOLD sont très petites et l'immobilisation de la tête durant l'acquisition, indispensable, n'empêche pas les déplacements inframillimétriques, par exemple liés aux mouvements physiologiques d'origine vasculaire ou respiratoire. Bien entendu, l'absence de coopération de certains patients (très jeune âge, handicaps mentaux, démences, etc...) pourrait rester une sérieuse contre-indication à l'IRMf.

Il n'existe pas aujourd'hui de consensus quant à la méthodologie d'analyse (quel test statistique, quel seuil de significativité, ..?) des images IRMf, notamment à visée clinique. En effet, l'IRMf est encore actuellement avant tout un outil de recherche, dont la logique est très différente de l'approche clinique. La plupart des travaux de recherche tendent à démontrer un phénomène commun à un groupe d'individus, à partir d'une question précise et souvent focalisée sur une région cérébrale particulière. L'étude porte donc sur un groupe homogène de sujets très sélectionnés (dont on peut identifier et éventuellement, exclure les sujets non répondeurs), chez qui l'on applique une méthodologie strictement identique (en particulier les mêmes seuils d'analyse) et que l'on regroupe ensuite pour dégager un trait général (9). Il en est tout autrement en pratique clinique où l'on s'intéresse à un patient particulier, chez qui on ne peut tolérer un échec de l'examen, ou une erreur d'interprétation dont les conséquences pourraient être désastreuses. Compte-tenu de la diversité des patients (âge, pathologies, aptitudes cognitives, médications, etc...), il est vraisemblable qu'un seuillage rigide appliqué à tous, comme en recherche, ne soit pas optimal et qu'une analyse plus "individuelle" soit souhaitable. Celle-ci devra s'attacher à quantifier le 'bruit cérébral' au cas par cas, afin d'en extraire le signal d'activation avec une puissance statistique satisfaisante. Les outils pour ce faire sont en cours d'élaboration et devront permettre une approche spécifique d'IRMf clinique qui allie rigueur et souplesse.

Actuellement, et malgré les incertitudes liées au développement très récent de la technique, l'IRMf commence à faire ses preuves cliniques dans deux domaines: la latéralisation du langage (en remplacement du test de Wada) (10 ,11), et la cartographie motrice pré-opératoire (12). Dans ces deux applications, de petites séries de patients ont permis une validation préliminaire de la méthode (faisabilité, sensibilité, précision anatomique), mais de grandes séries devront suivre avant que l'IRMf soit acceptée en routine. Compte-tenu de son relatif faible coût, on peut prévoir un bon rapport coût-efficacité de l'IRMf, dont le développement devrait permettre de limiter les indications de techniques beaucoup plus invasives et coûteuses (test de Wada, corticostimulation, TEP, ...), de simplifier le bilan fonctionnel de nombreux patients neurologiques et neurochirurgicaux, ainsi que d'optimiser leur prise en charge.

Certes, la percée de l'IRMf cérébrale dans le domaine clinique est encore timide en 1997, et la prudence reste de mise face à la pression des cliniciens qui voient (à juste titre) dans cet outil un potentiel majeur pour comprendre et traiter un grand nombre de pathologies cérébrales. Mais elle est un défi pour le radiologiste qui devient capable de fournir aux cliniciens des informations fonctionnelles et non plus seulement anatomiques ou structurelles sur les patients et ce, de manière strictement non invasive. Une opportunité à saisir dès maintenant !

1. Belliveau J, Kennedy D, Mekinstry R, et al, Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. Science 1991;254:716-719.
2. Le Bihan D. Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain. Ann Intern Med 1995;122:296-303.
3. Ogawa S, Tank D, Menton R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1992;89:5951-5955.

4. Kwong K, Belliveau J, Chesler D, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory activation. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1992; 89:5675-5679.
5. Bandettini P, Wong E, Hinks R, Tikofsky R, Hyde J. Time course EPI of human brain function during task activation. Magn Res Med 1992;25:390-397.
6. Hertz-Pannier L, Cunénod C, Posse S, et al. Imagerie fonctionnelle cérébrale à 1.5 Tesla: faisabilité et comparaison entre séquences conventionnelles d'écho de gradient et imagerie écho planaire. Rev Im Med 1995;7:13-20.
7. Cunénod C, Bookheimer S, Hertz-Pannier, Zeffiro T, Theodore W, Le Bihan D, Functional MRI during word generation using conventional equipment: a potential tool for language localization in clinical environment. Neurology 1995;45:1821-1827.
8. Le Bihan D. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. Applications to functional MRI. New York: Raven Press, 1995 (Le Bihan D, Ed).
9. Le Bihan D, Karni A. Applications of magnetic resonance imaging to the study of human brain function. Curr Opin Neurobiol 1995;5:231-237.
10. Binder J, Swanson S, Hammecke T, et al. Determination of language dominance with functional MRI: A comparaison with the Wada test. Neurology 1996; 46:978-984.
11. Hertz-Pannier L, Graillard W, Mott S, et al. Non invasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. Neurology 1997;48:1003-1012.
12. Jack C, Thompson R, Butts R, et al. Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional imaging and invasive cortical mapping. Radiology 1994;190:85-92.

Professeur Denis LE BIHAN

Chef de service, adjoint

**Service Hospitalier Frédéric Joliot, Commissariat à l'Energie Atomique
4, place du Général Leclerc, 91041 ORSAY.**

Docteur L. HERTZ-PANNIER

SHFJ et Service de Radiologie Pédiatrique,

Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 PARIS.