

NEUROSCIENCES ET NEUROIMAGERIE

Comment l'IRM a-t-elle donné des couleurs à la matière blanche cérébrale ?

Denis LE BIHAN

Directeur de recherche, NeuroSpin, Centre CEA-Saclay, Université Paris-Saclay

Résumé

Notre cerveau contient environ 100 milliards de neurones qui constituent la matière grise. La matière blanche est faite de leurs connexions. Nous disposons aujourd'hui d'instruments pour explorer le cerveau et comprendre son fonctionnement, même s'ils sont encore souvent trop grossiers notamment pour l'étude du cerveau humain. Toutefois, les progrès développés en neuroimagerie ouvrent de nouvelles voies : l'IRM de diffusion permet désormais de mieux saisir le cerveau dans ses multiples dimensions spatiales et temporelles et dans les connexions qui s'y développent.

Mots-clés : neuroimagerie, IRM de diffusion, neurones, matière blanche, connectome

Abstract

How did MRI give color to the white matter in the brain ?

Our brain has approximately 100 billion neurons that constitute the grey matter. White matter is made up of their connections. We now have the instruments to explore the brain and understand how it works, although they are still often too crude, especially for the study of the human brain. However, the advancements in neuroimaging are opening up new avenues : diffusion MRI now makes it possible to better understand the brain in its multiple spatial and temporal dimensions and in the connections between them.

Keywords: Neuroimaging, dMRI, neurons, white matter, brain connectome

Notre galaxie comporte 100 milliards d'étoiles. Dans l'univers, il y a de la matière, de l'antimatière, de la matière noire, de l'énergie noire. Aujourd'hui, les physiciens ont beaucoup de chance car ils ont des théories : la relativité, la mécanique quantique, le modèle standard, et des instruments extraordinaires qui leur permettent de vérifier leurs théories. La récente publication de la toute première image d'un trou noir grâce à un télescope géant déployé sur toute notre planète a apporté une « brillante » confirmation de la théorie de la relativité. Notre cerveau a lui environ 100 milliards de neurones. Dans le cerveau, il y a de la matière grise, de la matière blanche. Mais nous ne disposons pas encore de modèle théorique du fonctionnement global du cerveau et nos instruments pour l'explorer sont encore balbutiants¹.

L'IRM anatomique et fonctionnelle, de la structure à la fonction

L'IRM consiste à aimanter, avec un aimant qui produit un champ très intense – plusieurs milliers de fois le champ terrestre rien que pour les aimants des scanners IRM standards des hôpitaux — les noyaux d'hydrogène des molécules d'eau. Cela tombe bien car le cerveau contient à peu près 75 à 80 % d'eau (9 molécules sur 10 dans le cerveau sont de l'eau). La notion de matière « grise » (correspondant aux neurones qui tapissent la surface du cerveau ou sont regroupés en amas en profondeur) et matière « blanche » (émanations des neurones leur permettant de se connecter à travers tout le cerveau) vient de leur aspect visuel observé lors premières dissections qui en ont été faites : la « blancheur » de la matière blanche vient de la graisse (myéline) qui entoure les fibres qui la constitue. L'IRM « anatomique » permet de voir, avec détails, matière grise et matière blanche, de manière complètement non invasive, et donc sans dissection. On peut suivre le développement du cerveau chez le fœtus (pour voir comment il se plisse) et l'enfant (pour voir comment il se câble), ou encore voir les anomalies qui y apparaissent, directement si elles sont assez larges ou au moyen d'outils informatiques issus de l'intelligence artificielle. On peut ainsi mesurer la taille d'une petite région cérébrale impliquée dans la mémoire, l'hippocampe, et prédire l'apparition de la maladie d'Alzheimer quand elle s'atrophie. Mais avec l'IRM dite « fonctionnelle », on peut aussi voir le fonctionnement du cerveau en direct, visualiser comment différentes régions s'activent lorsque nous réalisons tel ou tel processus cognitif. On peut même, dans une certaine mesure, « lire » dans le cerveau, par exemple en décodant dans le cortex visuel, via des algorithmes, des lettres, T, H, etc., qu'un sujet est en train d'imaginer. Mais, de là à comprendre notre cerveau il y a encore beaucoup à apprendre.

¹ Ce texte est tiré de la communication de l'auteur lors de la journée d'étude « Du cerveau aux neurosciences : itinéraires dans la longue durée ». Pour approfondir, le lecteur pourra consulter du même auteur, les publications suivantes : *Le Cerveau de cristal*, Odile Jacob, 2016 ; Diffusion Magnetic Resonance Imaging: What Water Tells Us about Biological Tissues. *PLoS Biol.* 2015, 13 (7):e1002203 ; On time and space in the brain : A relativistic pseudo-diffusion framework. *Brain Multiphysics*, 2020, 1.

Aires fonctionnelles cérébrales : une question multi-échelle

Le fonctionnement du cerveau doit être décliné à travers plusieurs échelles, spatiales et temporelles, qui sont entrelacées les unes avec les autres. Les travaux de Broca en 1864 ont permis de postuler l'existence dans le cerveau d'aires fonctionnelles dédiées, par exemple au langage, à la vision ou à la motricité. À un niveau plus fin on s'est aperçu que le monde pouvait être codé à l'intérieur de ces aires. Ainsi la surface de notre corps est représentée, de manière déformée, « l'homonculus », au sein des aires sensori-motrices : les sous-régions correspondant à la motricité de la face ou de main sont hypertrophiées par rapport à celles du pied, et chaque doigt de la main a son propre territoire. En 1908, Brodmann a identifié au microscope, sur un plan anatomique (cerveau disséqué) une soixantaine d'aires cérébrales se différenciant les unes des autres par l'organisation de leurs neurones. Très vite, un lien entre les aires histologiques de Brodmann et les aires fonctionnelles cérébrales a été postulé et vérifié, par exemple, pour les aires traitant de la vision et certaines liées au langage. Mais beaucoup reste à faire, le rôle de certaines aires n'ayant pas été clairement identifié, ou leur spécificité remise en question (présence d'activité liée à la motricité dans une des aires du langage par exemple). L'IRM, anatomique et fonctionnelle, a donc ici un rôle central puisqu'on peut mettre en évidence les réseaux de régions activées dans telle ou telle tâche et les attribuées aux aires de Brodmann (de 1908 !), ce que certains ont qualifié de « phrénologie » des temps modernes. De fait, si les « bosses » ne sont pas visibles sur le crâne, elles existent bien à la surface du cerveau. C'est ainsi qu'un pianiste va « hyperdévelopper » des régions cérébrales spécifiques par rapport à la population générale. Toutefois, cette hypertrophie reste très petite, invisible à l'œil nu et uniquement grâce à des outils statistiques appliqués aux images.

À une échelle encore plus petite, échelle intermédiaire ou mésoscopique, on sait que les organisations de neurones dans ces aires ne sont pas un effet du hasard, mais reflète une organisation à trois dimensions dans l'espace qui est en fait leur spécificité fonctionnelle, comme cela a été en particulier montré dans le cortex visuel par les travaux de Hubel et Wiesel dans les années 1960. Grâce à l'IRM à très haut champ magnétique (opérant par exemple à un champ magnétique de 7 teslas, 140 000 fois le champ magnétique terrestre) on commence à voir ces structures aujourd'hui, et à confirmer que ce qu'on voyait chez l'animal existe aussi chez l'homme. Si on descend encore à une échelle inférieure, microscopique, il y a les neurones qui sont liés les uns aux autres par des synapses neurochimiques (neurotransmission). Cette échelle reste toutefois invisible à l'IRM qui n'a pas encore la résolution nécessaire, mais nous avons, toutefois, un accès indirect à l'organisation des cellules du cerveau grâce à l'IRM de « diffusion ».

L'IRM de diffusion : un microscope virtuel

Ceci nous ramène au début du XX^e siècle et aux articles d'Einstein de 1905. Un de ses articles – et sa thèse de physique – est dédié au mouvement brownien et à la diffusion. À cette époque l'existence d'atomes et molécules était encore loin d'être établie et le sujet de vives controverses. Einstein démontra indirectement l'existence de ces molécules (qu'on ne pouvait voir) en expliquant que la diffusion dans un gaz ou un liquide (processus macroscopique visible par exemple quand on verse un colorant dans un verre d'eau) était liée au mouvement brownien de ces molécules, les molécules étant animées d'un mouvement aléatoire incessant du fait de leur énergie thermique. Ces travaux furent brillamment confirmés par Jean Perrin qui put en 1908 prouver l'existence de la molécule d'eau et donner une estimation de sa taille (il recevra le Prix Nobel pour ce travail). Quatre-vingts ans plus tard, j'ai pu montrer pour la première fois qu'on pouvait obtenir in vivo et de manière totalement invasive des images du cerveau représentant le coefficient de diffusion de l'eau en chaque point. L'originalité de l'IRM de diffusion est qu'elle permet d'obtenir (indirectement) des informations sur

la structure microscopique des tissus (le mouvement brownien des molécules d'eau étant modulé par la présence d'obstacles : membranes cellulaires et donc densité cellulaire, présence de fibres, etc.) alors que la résolution des images n'est que millimétrique, empruntant donc à Einstein le concept de pont interéchelle. En effet, reprenant les équations d'Einstein, on trouve que les molécules d'eau diffusent dans le cerveau sur des distances de quelques microns durant le temps imparti par l'encodage de leur mouvement par l'IRM (quelques dizaines de millisecondes). L'IRM de diffusion est devenue aujourd'hui un pilier de l'imagerie médicale (plus d'1,5 millions de citations dans Google Scholar) utilisée avec les scanners IRM du monde entier. L'IRM de diffusion a permis, par exemple, de montrer pour la première fois l'atteinte cérébrale (mort des neurones) consécutive à un AVC à la phase aiguë (le gonflement des neurones qui en résulte se traduit par un ralentissement du mouvement brownien), d'établir ainsi le diagnostic (ce qui n'était pas possible avant) et de mettre au point un traitement d'urgence (thrombolytiques pour dissoudre le caillot sanguin à l'origine de l'AVC), évitant à un grand nombre de patients des séquelles redoutables (hémiplégie ou aphasie à vie). Un autre domaine d'application est l'oncologie (cerveau, mais aussi prostate, sein), l'IRM de diffusion montrant les lésions et leur caractère cancéreux, sorte de « biopsie virtuelle ».

Connaître la carte routière du cerveau : visualiser ses connexions

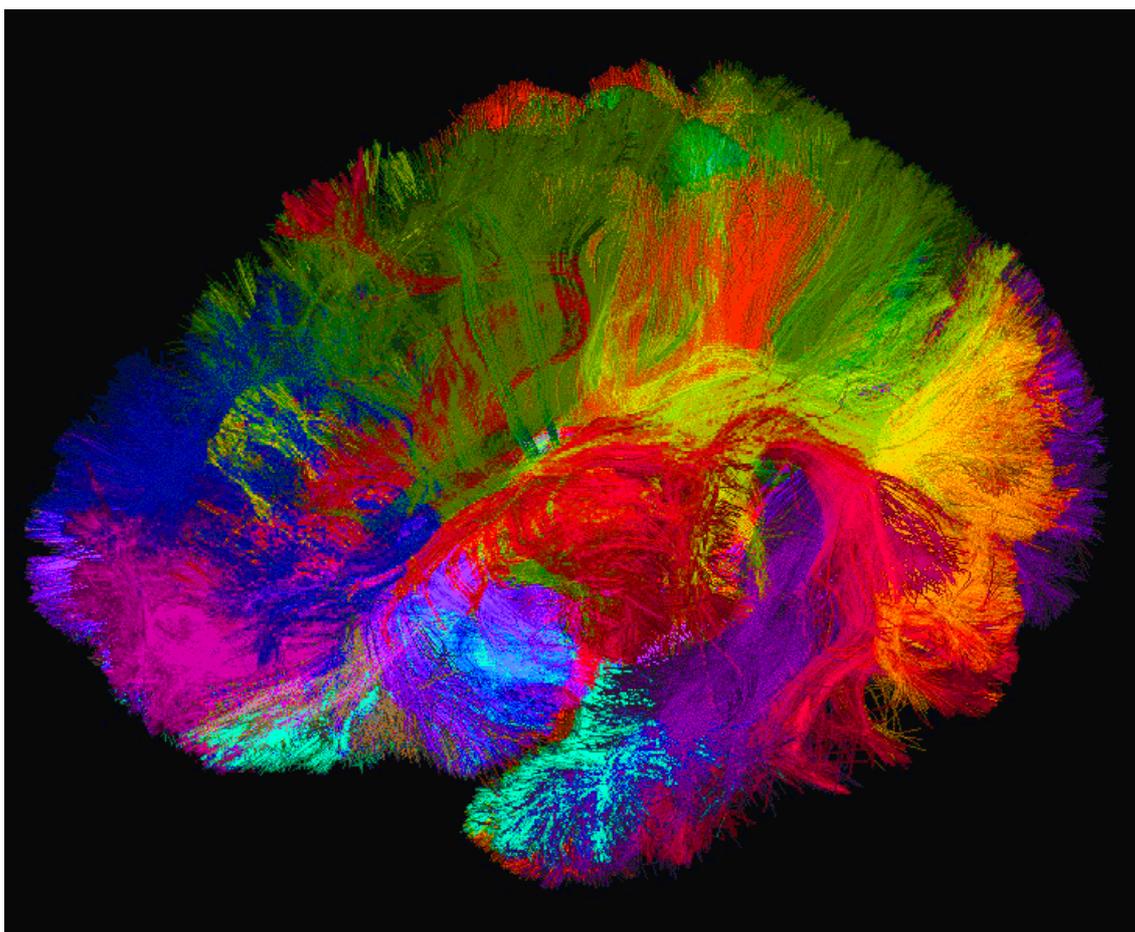
Contre toute attente, l'IRM de diffusion a ouvert une toute nouvelle voie : la possibilité d'établir des images à 3 dimensions du câblage intracérébral, ce qu'on appelle aujourd'hui le « Connectome Cérébral ». Si on considère souvent que « cerveau = matière grise », expression populaire si l'en est, on fait un très gros raccourci, ignorant l'autre versant des neurones, celui qui constitue la matière blanche, qui a au moins autant d'importance. Tout comme notre smartphone sans sa liste de contacts, les neurones regroupés au sein des aires cérébrales sont bien peu utiles s'ils ne peuvent pas être interconnectés entre eux, au sein de ces aires et entre les aires. Ainsi, sans la matière blanche les « petites cellules grises » d'Hercule Poirot ne vaudraient pas grand-chose. Chaque neurone émet une émanation, l'axone, qui va lui permettre de transmettre les informations qu'il a reçues et intégrées au neurone suivant, qui peut se trouver à plus d'un mètre de distance, par exemple pour les motoneurones du cortex cérébral se terminant à l'extrémité de la moelle épinière afin de commander les muscles de nos membres inférieurs. Ces axones sont entourés d'un enroulement de couches graisseuses, la myéline, produite par les oligodendrocytes. Plus cette enveloppe est épaisse, plus la conduction est rapide (à l'opposé des fils électriques pour lesquels l'épaisseur de l'isolant n'a aucun rôle). Pour comprendre le cerveau il ne suffit donc pas de connaître les régions fonctionnelles qui le constituent, il faut aussi disposer de la carte intime de ses connexions, la « toile du cerveau ». Cette tâche est longtemps restée impossible, même *ex vivo*, les fibres étant trop fragiles pour leur dissection. Les faisceaux montrés dans les atlas de neurochirurgie que j'ai consultés autrefois reflétaient en fait souvent la perception du chirurgien au travers de ses manipulations que de réels faisceaux anatomiques. Chez l'animal, l'utilisation de traceurs permet de remonter les axones, mais pas au-delà de quelques millimètres et sur de toutes petites régions seulement.

En 1990, il fut découvert pour la première fois que la diffusion de l'eau dans la matière blanche était anisotrope : plus rapide dans le sens des fibres que dans le sens perpendiculaire. Cela semble logique si on considère les fibres comme des tuyaux entourés d'un manchon imperméable (encore que le mécanisme exact ne soit pas totalement élucidé, cette anisotropie existant dans les fibres non myélinisées). Aussitôt, avec un de mes collègues français, Philippe Douek, venu me rejoindre aux NIH à Bethesda (USA) nous avons renversé cette découverte. En obtenant des images de la diffusion de l'eau le long de plusieurs directions par IRM de diffusion on devrait pouvoir en déduire l'orientation des fibres point par point, cette orientation étant donnée par la direction selon laquelle la diffusion est la plus rapide. C'est ainsi qu'en 1991 nous avons publié les premières images du cerveau représentant

la matière blanche avec des couleurs, ces couleurs correspondant à leur orientation dans l'espace. Ensuite, avec mon collègue Peter Basser, nous avons élaborer un cadre physique et mathématique plus rigoureux. La diffusion étant un objet mathématique appelé tenseur nous avons donc établi une variante de l'IRM de diffusion appelée DTI (Diffusion Tensor Imaging). Avec cette approche, il devenait possible pour la première fois d'obtenir en chaque point de la matière blanche l'orientation des fibres la constituant. À la fin des années 1990 plusieurs équipes (dont la nôtre au CEA avec Cyril Poupon) ont simultanément montré comment ces orientations pouvaient être reliées point par point grâce à des algorithmes mathématiques souvent issus de la vision artificielle pour reconstruire le trajet des fibres en 3 dimensions dans le cerveau. Dès lors, les couleurs attribuées à la matière blanche correspondaient aux différents faisceaux, de manière arbitraire, un peu comme les couleurs données aux différents pays sur une carte géographique. Très vite, il fut montré que l'imagerie DTI permettait de mettre en évidence des anomalies de connexions chez certains patients, en particulier en psychiatrie (schizophrénie, autisme), leur cerveau étant anatomiquement et fonctionnellement normal (les schizophrènes entendent bien des voix comme en témoigne l'activation de leur cortex auditif). Une nouvelle discipline était née (avec, élément notable, des financements associés comme celui de l'institut de santé mentale du NIH) ayant pour objectif de reconstruire le « Human Brain Connectome », élément de connaissance essentiel pour comprendre le cerveau. Les images en couleurs et en 3D sont admirables, faisant souvent la couverture de journaux spécialisés et grand public, y compris celle de la bible « Gray's Anatomy », ou encore servant de motifs à des œuvres d'art ou des objets de mode (robes, sacs à main). C'est ainsi que l'IRM de diffusion a permis à la matière blanche d'acquérir des couleurs.

Un espace-temps cérébral courbé par son activité et ses connexions

Il faut attendre encore quelques années mais nous disposerons sans doute bientôt d'une somme importante d'informations concernant les différents « nœuds » fonctionnels cérébraux à différentes échelles et les connections les associant au travers de « hubs », pour bâtir, comme l'ont fait les physiciens, des modèles nous permettant d'expliquer le fonctionnement du cerveau et donc de prédire des situations normales ou pathologiques. Il semble que la géométrie y ait un rôle fondamental. Tout d'abord au sein du cortex cérébral l'agencement spatial des neurones et les circuits les connectant (donc à très courte distance) rend compte de fonctions très spécifiques comme cela a été établi dans le cortex visuel (colonnes de dominance oculaire droite au gauche, groupe de neurones détectant des localisations et des orientations particulières dans le champ visuel, des vitesses, des couleurs, etc.). Qu'en est-il dans les autres aires cérébrales ? Cette organisation cellulaire géométrique a priori déterminée par notre patrimoine génétique serait-elle porteuse d'un « code neural » comme le code génétique est déterminé par l'assemblage tridimensionnel des ribonucléotides dans l'ADN ? Nous disposerions ainsi d'un alphabet de fonctions cérébrales élémentaires (des travaux récents suggèrent qu'il y aurait environ 200 régions différentes au sein du cerveau) pour interagir avec notre environnement, de la perception à l'action, que ce soit via par des réponses sensori-motrices ou cognitives. Mais cet alphabet implique nécessairement que tout n'est pas possible. Ainsi, même avec un entraînement de milliers d'heures notre patrimoine fonctionnel visuel ne nous permettra pas de déchiffrer les « QR codes » pourtant conçus par le cerveau humain pour permettre aux algorithmes « visuels » de nos ordinateurs et smartphones d'accéder à un page web.



La matière blanche cérébrale est faite des connexions établies entre neurones des différentes aires cérébrales. Ces connexions peuvent être visualisées en 3 dimensions à grâce à l'IRM de diffusion (DTI) qui a ainsi donné des couleurs à la matière « blanche » pour en identifier chacun des faisceaux

© courtoisie C. Poupon et coll. NeuroSpin/CEA

À l'inverse, de très nombreuses fonctions deviennent possibles en combinant ces briques élémentaires. En donnant un smartphone ou une tablette numérique à un jeune enfant, on est frappé de voir avec quelle rapidité il peut en tirer quelque chose. Pourtant, il n'y a pas d'aire cérébrale du smartphone (et encore moins de gène associé). Pour cela, nous devons faire coopérer un certain nombre de régions cérébrales distantes en les connectant de manière synchronisée. Le réseau des connexions est donc un élément central au fonctionnement du cerveau. À la naissance, chaque neurone est connecté à 500 autres. À la fin de l'adolescence ce sera environ 10 000 connexions physiques par neurone. La comparaison inter-espèce montre que ce qui a le plus évolué dans le cerveau n'est pas le contenu en matière grise (rapporté au volume cérébral) mais bien la quantité de matière blanche. « Dis-moi comment tu es connecté, je te dirai qui tu es », pourrait-on dire. Mais à la notion de réseau spatial d'aires et connexions dans l'espace cérébral il faut associer la dimension temporelle. Pour s'en convaincre, il suffit de considérer combien il est difficile d'attraper une mouche : quand vous l'avez localisée et que vous avancez la main pour l'attraper, elle est partie ailleurs. De même, un gardien de but ne bloquera pas toujours pas un pénalty. La raison est qu'il faut un temps incompressible entre la perception (la vue de la mouche) et l'action (le mouvement de la main) : le cerveau nous donne une image du passé pour agir sur le futur. Autrement dit, le présent n'existe pas au sein du cerveau, le temps entre aires cérébrales et connexions est relatif. Outre le temps de « calcul » cérébral pour

« modéliser » il faut apprécier que l'information circule au sein des connexions cérébrales à une vitesse finie et limitée (quelques dizaines de mètre par seconde) et qu'il est impossible de la dépasser.

On se retrouve donc dans une situation similaire à celle existant dans l'Univers où rien ne peut aller plus vite que la lumière. Dans ce contexte, nous retournons en 1905 en empruntant à Einstein cette fois les concepts de la théorie de la Relativité, rapportés à la vitesse de fonctionnement du cerveau. On peut ainsi montrer que le réseau des aires et connexions cérébrales peut être décrit en termes d'une géométrie à quatre dimensions, combinant espace et temps au sein d'un espace-temps cérébral. Une conséquence importante est qu'il est impossible aux différentes aires cérébrales de communiquer à un instant donné (que nous qualifions de « présent »), celles-ci ne pouvant le faire que via le passé ou le futur. Cet espace-temps cérébral apporte un cadre nouveau tant pour comprendre le cerveau normal (où le libre arbitre est peut-être réduit à la portion congrue) que le cerveau pathologique (expliquant pourquoi les voix entendues par les schizophrènes leur paraissent d'origine externe). Comme avec la Relativité Générale, cet espace-temps est de plus courbé par l'activité présente au sein de chaque nœud cérébral, comme la gravité et les masses courbent l'espace-temps de l'Univers, l'information (potentiels d'action) circulant entre ces nœuds via les connexions qui minimisent la distance quadridimensionnelle entre ces nœuds (comme le trajet le plus court pour un avion entre deux points du globe est une courbe et pas une droite). En retour, le flux d'activité cérébrale module l'activation des nœuds et donc la courbure de l'espace-temps cérébral, réalisant ainsi une suite dynamique de « paysages » à quatre dimensions dans l'espace-temps sous-tendant nos processus mentaux. Des simulations montrent que ces concepts permettent de reproduire les motifs de connexions fonctionnelles observés expérimentalement par IRM fonctionnelle et IRM de diffusion (DTI) chez des sujets présentant différents niveaux de conscience, du sujet éveillé au patient dans un état végétatif. En modifiant la courbure de l'espace-temps cérébral par stimulation interne ou externe, il devrait être possible de moduler les états cérébraux, ouvrant ainsi de nouvelles voies thérapeutiques. Enfin, ce modèle relativiste du cerveau permet de prendre en compte les interactions mutuelles entre espace-temps cérébraux, et donc *in fine* nos interactions sociales, normales ou anormales, comme dans le cadre du spectre autistique.

Conclusion

En résumé, l'IRM de diffusion nous a permis de prendre conscience de l'importance considérable de la matière blanche dans le fonctionnement de notre cerveau. Comme les quarks, la matière blanche a acquis des couleurs. Matière blanche et matière grise sont désormais indissociables et au cœur de nouveaux modèles décrivant le cerveau comme un ensemble de nœuds actifs et de connexions évoluant continuellement dans le temps et l'espace. Ces modèles multi-échelles doivent encore subir l'épreuve expérimentale, ce qui impose de collecter des données anatomiques et fonctionnelles à des résolutions spatiales et temporelles que nous n'avons pas encore atteintes. L'avènement de nouveaux instruments, comme le scanner IRM de 11.7 teslas (223 000 fois le champ magnétique terrestre) devraient permettre aux neurobiologistes de ne plus rougir face aux instruments et modèles dont disposent les physiciens pour comprendre les lois fondamentales de l'Univers.