

Imageries fonctionnelles cérébrales : vers une physiologie de la cognition humaine

Jean-François Démonet

Les techniques d'imagerie fonctionnelle du cerveau humain ont atteint une maturité telle qu'elles fournissent des indices fiables sur la physiologie des populations neuronales impliquées lors de la mise en jeu de fonctions cognitives. Plusieurs aspects, antinomiques, de ces phénomènes doivent cependant être maîtrisés: (1) ils concernent des ensembles fonctionnels largement distribués dans le cerveau; la résolution anatomique submillimétrique de techniques telles que la tomographie par émission de positons ou l'IRM fonctionnelle est donc moins cruciale que l'exploration de l'ensemble des territoires concernés; (2) l'état fonctionnel de ces ensembles est affecté de changements très rapides qu'il faut suivre avec précision, par les techniques d'électro- ou de magnéto-encéphalographie qui doivent donc être combinées aux techniques tomographiques; (3) la dynamique fonctionnelle de ces ensembles neuronaux est souvent non linéaire, ce qui s'oppose à des schémas simplistes dans lesquels l'addition progressive de composantes cognitives dans une expérience donnée équivaldrait, par analogie, à l'addition de leurs corrélats neurofonctionnels.

Au cours du siècle dernier, un cadre théorique unique, trouvant ses racines dans l'Antiquité [1], a engendré la neuropsychologie naissante. Celle-ci a pour objet les relations entre structure et fonction, c'est-à-dire entre cerveau et esprit. Ce cadre théorique de référence est le paradigme des « lésions » que le milieu neurologique français désigne en général sous le vocable « méthode anatomo-clinique ». Fondée notamment par Broca, Marie et Déjerine, cette discipline consiste à

caractériser le plus précisément possible l'anatomie des lésions et les symptômes neuropsychologiques qui en découlent, puis à rechercher les correspondances entre ces deux ensembles de données.

L'avènement des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale et leurs progrès croissants en termes de sensibilité et de résolution ont créé, au cours des dernières années, un contexte favorable à l'établissement d'un nouveau cadre expérimental [2]. Ce paradigme – que l'on pourrait dire « des fonctions » ou « des

ADRESSE

J.F. Démonet: directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U. 455, Hôpital Purpan, 31059 Toulouse Cedex, France.

variations» par opposition à celui des lésions – renouvelle l’approche des relations entre cerveau et esprit. Il complète les connaissances antérieures en apportant des informations acquises indépendamment du paradigme des lésions.

L’imagerie fonctionnelle du cerveau consiste en la mesure d’indices externes, généralement très indirects, reflétant l’activité métabolique au sein de populations de neurones cérébraux. Considérées à l’échelon du neurone ou de la synapse, avec des constantes de l’ordre du micromètre pour l’espace et de la milliseconde pour le temps, ces méthodes sont fort imprécises. Cette imprécision ne doit cependant pas être considérée de façon seulement négative. En effet, il est bien clair que le niveau de description pertinent en ce qui concerne les fonctions cognitives n’est pas celui de la synapse mais vraisemblablement celui d’ensembles neuronaux interconnectés et très largement distribués dans l’espace cérébral. Plus ennuyeux est le fait qu’aucune des méthodes d’imagerie actuelles ne combine une résolution satisfaisante de l’ordre du millimètre et de la milliseconde. Les techniques tomographiques (tomographie par émission de positons et imagerie par résonance magnétique) ont en leur faveur une résolution anatomique correcte mais sont défavorisées en ce qui concerne la résolution temporelle. Cette dernière est excellente lorsqu’on utilise les techniques électro- ou magnéto-encéphalographiques qui sont, réciproquement, limitées dans leur résolution spatiale. Un second aspect de la complexité des fonctions cognitives consiste dans le caractère dynamique des phénomènes qu’il s’agit d’identifier. Les états mentaux, se reflétant dans les cartes cérébrales que nous nous efforçons de dresser, sont, par essence, labiles, dans une gamme de temps inférieure à la seconde. La physiologie de la cognition doit adapter sa méthodologie à l’instabilité fondamentale des phénomènes qu’elle entend saisir. Les variables manipulées en imagerie fonctionnelle consistent essentiellement en des valeurs relatives appréciant le changement de tel indice de fonctionnement neuronal par rapport à une autre mesure de l’activité cérébrale, effectuée dans

une circonstance différente. D’emblée, se trouve donc posé le problème d’un niveau de référence par rapport auquel ces changements pourraient être appréciés. Ainsi, il ne paraît pas exister, pour l’étude des variations d’activité cérébrale, de niveau de base absolu qui définirait un état de repos cérébral bien improbable en ce que le «vrai repos» du cerveau serait proche du «repos éternel» ! La physiologie de la cognition se doit donc de capter la dynamique d’activité cérébrale en tentant de l’influencer quelque peu... à défaut de pouvoir la maîtriser complètement. La méthode la plus utilisée est l’activation cérébrale. Cette méthode suppose que la manipulation expérimentale de fonctions neurophysiologiques (stimulation sensorielle, mise en jeu de processus cognitifs ou moteurs, etc.) au cours de la mesure d’activité cérébrale, est susceptible de provoquer des variations détectables d’activité, dans des régions anatomiques et/ou des domaines temporels, représentatifs des fonctions suscitées, transitoirement, par l’expérience. Il faut noter le caractère trompeur du terme «activation», dans la mesure où il suggère uniquement l’existence d’augmentations d’activité liées à l’exercice des fonctions physiologiques. En fait, une bonne part des résultats, très largement passée sous silence dans la littérature, consiste en l’observation de diminutions d’activité dans certaines régions cérébrales lorsqu’une fonction s’effectue (*figure 1*).

La tomographie par émission de positons

La mise en relation d’une fonction physiologique avec des variations locales du débit sanguin, reflet indirect de l’activité neuronale correspondante, semble remonter aux travaux de Roy et Sherrington [3]. Les méthodes d’imagerie du débit sanguin cérébral dont est issue la tomographie par émission de positons (PET), sont fondées sur l’administration d’un bolus de radiotracer de haute énergie et de brève durée de vie et sur l’évolution de la radioactivité mesurée au niveau céphalique pendant plusieurs dizaines de secondes. Dès les premières études isotopiques du débit sanguin cérébral régional chez l’homme [4], une

validation empirique de la méthode d’«activation cérébrale» a été obtenue. En effet, quelles que soient les réserves faites ci-dessus quant au problème de la mesure de référence, des effets très clairs ont pu être détectés, consistant en des augmentations de débit dans les régions correspondant aux cortex sensoriels pour une mesure faite pendant la stimulation sensorielle par rapport à une mesure de référence au cours de laquelle aucune stimulation n’est, volontairement, appliquée. Des phénomènes semblables furent constatés au niveau des cortex moteurs pendant que des sujets effectuaient un mouvement, par rapport à une situation de repos, sans mouvement volontaire. Ces augmentations de débit dans les cortex primaires sensoriels ou moteurs (se situant donc en somme à l’«entrée» ou à la «sortie» du système) sont importantes, de l’ordre de 20 % et parfois davantage.

Bien que les variations de débit au niveau des cortex associatifs (fonctionnellement «situés» entre entrées et sorties) soient beaucoup plus faibles (de l’ordre de 5 % voire moins), on a voulu, très vite, appliquer cette logique élémentaire d’activation (stimulus/réponse) aux fonctions cognitives. La conception des expériences d’activation cognitive a donc été fondée sur une logique d’addition supposant une correspondance quasi terme-à-terme entre les composantes cognitives des tâches servant à l’expérience d’activation et leurs éventuels corrélats cérébraux, mis en évidence par comparaison entre deux ou plusieurs mesures [14]. Cette conception est fondée sur plusieurs présupposés : (1) les tâches se distinguent entre elles en termes binaires de tout ou rien (présence ou absence de tel ou tel composant cognitif dans une tâche donnée) ; (2) chacun de ses composants induit un effet nettement mesurable en termes d’activité cérébrale et ce d’une manière indépendante par rapport aux autres composants cognitifs présents dans l’expérience et à leurs effets d’activation éventuels. Ainsi, les tâches d’activation peuvent être vues comme la somme de composants indépendants. Les comparaisons entre tâches peuvent donc être conçues de manière hiérarchique, en fonction d’une complexité crois-

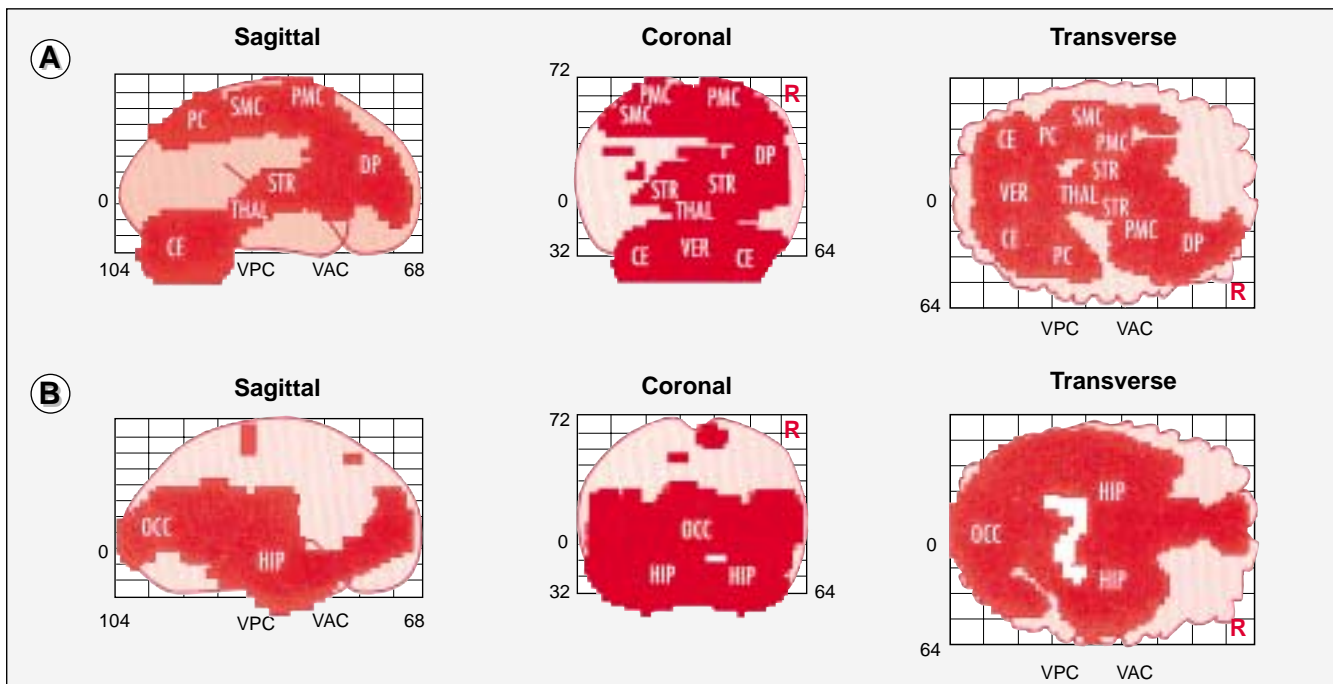


Figure 1. **Variations significatives du débit sanguin cérébral (zones rouges) sur des images transparentes du volume cérébral en projection axiale (Atlas de Talairach et Tournoux [17]). Coupes sagittale (cerveau vu de profil droit), coronale (cerveau vu de l'arrière) et transverse (cerveau vu d'en haut).** A. Une tâche d'apprentissage de séquence motrice complexe induit, par rapport à une condition de « repos », des augmentations de débit dans diverses régions corticales, en particulier dans le lobe frontal droit et dans les deux lobes pariétaux. B. Cette tâche d'apprentissage induit aussi des diminutions de débit dans de très nombreux territoires cérébraux, en particulier dans le système visuel ventral (régions occipitales et temporales inférieures). VPC: niveau de la commissure blanche postérieure; VAC: niveau de la commissure blanche antérieure; R: hémisphère droit; PC: cortex pariétal; SMC: cortex sensorimoteur; PMC: cortex pré-moteur; CE: cervelet; THAL: thalamus; STR: striatum; DP: cortex préfrontal dorsal; VER: vermis; OCC: cortex occipital; HIP: hippocampe. (D'après [13].)

sante, obtenue par ajout successif de composants cognitifs (en anglais, cette conception est désignée par le terme *pure insertion* pour exprimer l'indépendance des composants entre eux) (figure 2).

Avec la multiplication des travaux d'activation cognitive en PET, notamment ceux de l'équipe de R. Frackowiak à Londres (GB), la constatation de résultats divergents, dans le domaine des activations liées au langage en particulier, a fait remettre en question cette conception quelque peu simpliste.

En effet, d'une part, des objections peuvent être formulées vis-à-vis de chacun des présupposés de la conception additive et hiérarchisée de l'activation et, d'autre part, certains facteurs expérimentaux, initialement négligés, peuvent en fait influencer profondément les résultats.

La conception additive suppose possible la manipulation expérimentale

de composantes cognitives, comme autant de « modules » présentant une indépendance les uns par rapport aux autres, tant du point de vue de leurs représentations psychologiques que du point de vue de leurs effets d'activation cérébrale. L'équipe londonienne a accumulé plusieurs exemples d'expériences [5] dans lesquelles sont mis en évidence des effets d'interaction entre les facteurs cognitifs mis en œuvre, en contradiction avec les prédictions de la conception additive de l'activation. Cette interaction signifie que, lorsque deux facteurs sont combinés dans l'une des tâches utilisées par l'expérience, l'activation observée n'est pas égale à l'effet additionné de chacun de ces facteurs mais peut être supérieure à cette somme ou de direction contraire aux effets isolés de chaque facteur. Ce type de résultat illustre une propriété fondamentale des phénomènes d'activation cérébrale liés aux fonctions cogni-

tives: leur dynamique non linéaire. Ces interactions sont observées dans certaines régions cérébrales, alors que d'autres, dans la même expérience, peuvent avoir au contraire une fonction de réponse conforme à une caractéristique additive des facteurs cognitifs (figure 3).

La complexité des phénomènes d'activation augmente encore si l'on considère maintenant l'influence des paramètres expérimentaux de l'activation cérébrale non plus seulement en termes qualitatifs (présence/absence de tel processus cognitif dans telle tâche) mais en termes quantitatifs.

Ainsi, dans une série de travaux liés notamment à l'activation cérébrale induite par des tâches de lecture, Cathy Price (de la même équipe londonienne) [6] a montré que le fait de faire varier de manière systématique des paramètres expérimentaux tels que le nombre de stimulus présentés par minute (passant de 20 à

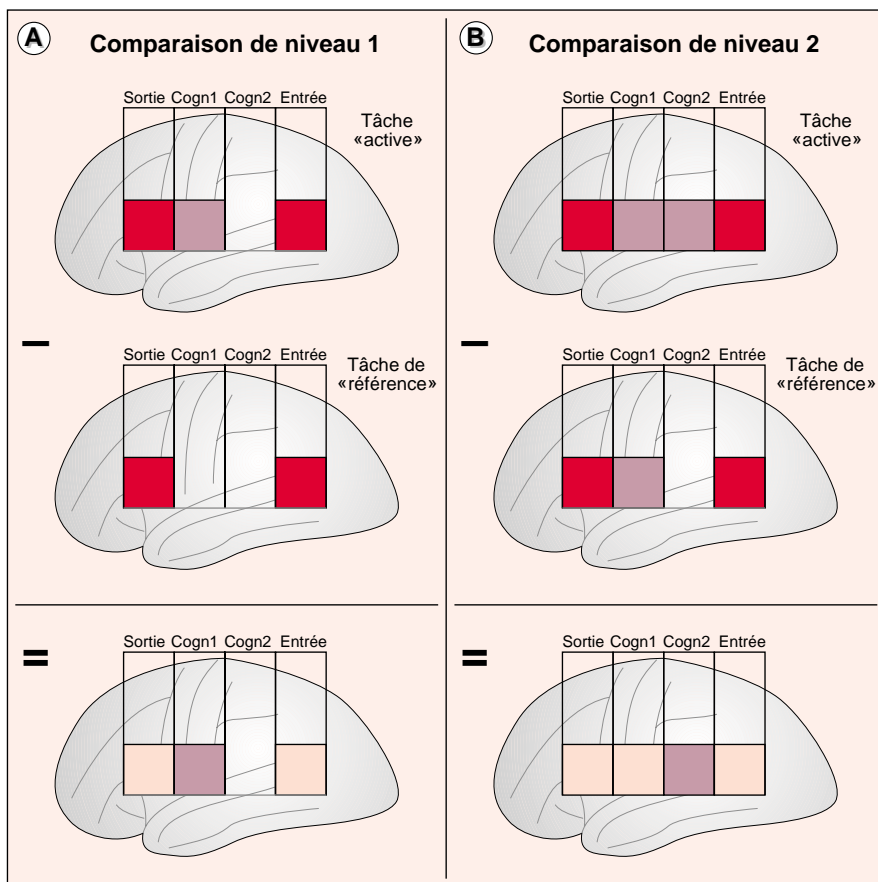


Figure 2. **La conception additive et hiérarchisée de l'activation cérébrale.** L'addition progressive de nouvelles composantes permet d'établir un degré de complexité croissante et une hiérarchie entre différentes tâches d'activation. La « soustraction » des composantes et de leurs équivalents neurofonctionnels permettent d'isoler successivement le corrélat cérébral de chaque composante. **A.** Par exemple, la comparaison de niveau 1 pourrait impliquer une tâche de base avec stimulation auditive et réponse verbale stéréotypée, et une tâche expérimentale de répétition, aboutissant à la localisation des processus de transposition audio-phonatoire. **B.** Dans la comparaison de niveau 2, la répétition est considérée à son tour comme tâche de base pour une tâche plus complexe, par exemple, engendrer un verbe sémantiquement associé à un nom d'objet perçu auditivement. Le résultat net correspondrait alors à la localisation des processus sémantiques, tout autre effet lié à des processus de « niveau inférieur » (perception auditive, formulation verbale, etc.) étant éliminé par le fait qu'ils sont également présents dans les deux tâches. Cette conception ignore le fait qu'un traitement

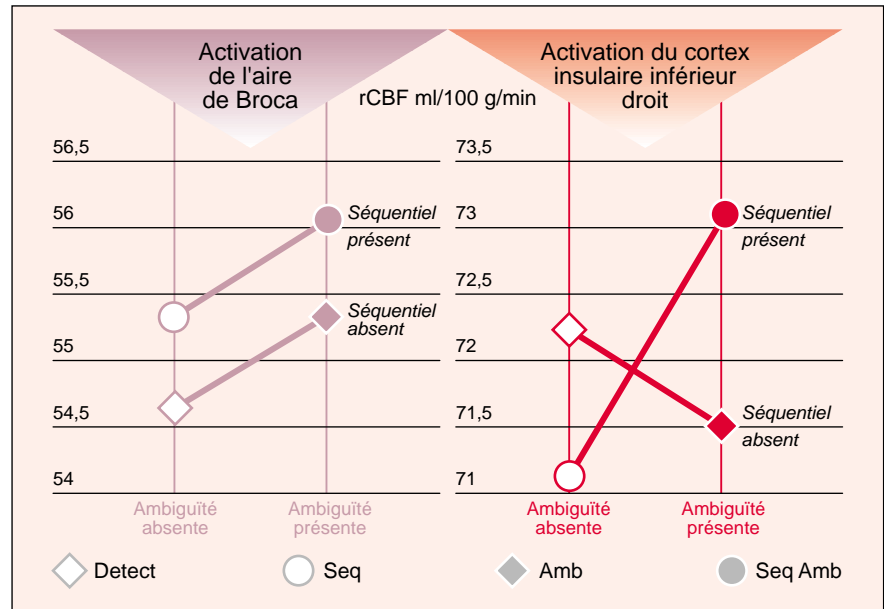
sémantique minimal est très probable durant la répétition; les activités cérébrales correspondantes pourraient alors être suffisantes pour diminuer le contraste entre les deux tâches, les différences effectivement observées ne reflétant que très partiellement la localisation des processus sémantiques. Cogn1: composante cognitive de niveau 1 (transposition audio-phonatoire); Cogn2: composante cognitive de niveau 2 (association sémantique).

60 mots/min) ou la durée de présentation des stimulus (de 150 à 1000 ms) induit, dans de nombreuses régions cérébrales (notamment dans les cortex associatifs occipitaux et temporaux), des variations graduelles d'activité, de telle sorte que l'activité dans une région corticale donnée soit considérée comme négligeable pour certaines valeurs de ces paramètres, alors qu'elle est majeure pour d'autres valeurs, transformant ainsi complètement les résultats de la comparaison tâche de lecture-tâche de référence (figure 4). De plus, ces résultats importants montrent qu'il n'existe pas de relation univoque entre le sens de variation de tel paramètre psychologique et celui de l'activation corticale: l'augmentation du rythme de présentation des stimulus peut, par exemple, faire augmenter le débit dans telle zone et le faire diminuer, ou le voir rester inchangé dans une zone voisine.

Par ailleurs, les comparaisons entre tâches d'activation doivent prendre en compte l'influence combinée de plusieurs composants cognitifs non pas indépendants mais, au contraire, interagissant entre eux. Ces notions sont probablement de portée générale pour la physiologie de la cognition. On doit en général considérer que: (1) chacune des tâches envisagées est susceptible de provoquer, en parallèle, la mise en jeu de tous les composants cognitifs pertinents; et (2) la charge attentionnelle ou le « degré d'engagement » relatifs à chacun de ces processus peuvent varier d'une tâche à l'autre. Si l'on considère l'exemple d'une expérience linguistique comparant une tâche de repérage de phonèmes et une tâche de repérage de catégories sémantiques dans des mots, une conception strictement additive considérerait les processus phonologiques comme totalement enchâssés dans la tâche

sémantique (il faut nécessairement « entendre » au moins partiellement les sons inclus dans un mot avant que de le comprendre). Cependant, le fait de demander au sujet de faire porter son attention, soit sur le sens des mots, soit sur leur structure interne en termes de contenu phonologique va faire en sorte que le « poids cognitif » ou la « charge attentionnelle » varient. Cela se traduit en fait par une augmentation de débit des zones d'activation dans la tâche phonologique plus importante que ce qui est observé dans la tâche sémantique (figure 5), contredisant ainsi la prédiction de la conception additive. Cette conception graduée des relations tâches/activations peut être exploitée pour l'analyse des résultats d'imagerie. C'est l'approche retenue par Grasby *et al.* [7] dans une étude consacrée à l'apprentissage de listes de longueur progressivement croissante (passant de 2 à 12 mots), met-

Figure 3. **Non-linéarité de la dynamique d'activation et effets d'interaction entre facteurs psycholinguistiques.** Plusieurs variantes de tâches de détection de phonèmes dans des pseudo-mots ont été étudiées dans un groupe de sujets. La variante la plus complexe (SeqAmb) consiste dans le repérage du phonème /b/ si et seulement si le phonème /d/ a été perçu dans une syllabe précédente (exemple: /redozabu/); cette tâche combine deux facteurs de complexité : un traitement séquentiel de différentes syllabes des pseudo-mots et l'existence d'une ambiguïté phonétique entre phonèmes-cibles (d, b) et distracteurs (t, p). Une variante (Seq) ne comporte que le facteur séquentiel (/b/ si /d/ avant, pas d'ambiguïté). Une autre (Amb) ne comporte que le facteur ambiguïté (pas de consigne liée à un phonème précédent). Enfin, une 4^e variante (Detect) ne comporte aucun facteur de complexité. L'activation de l'aire de Broca répond à un modèle additif et à une dynamique strictement linéaire: la combinaison des deux facteurs se traduit par une activation double de celle produite par chacun d'eux. Au contraire, la région inférieure du cortex insulaire droit est le lieu d'une interaction entre les deux facteurs de telle sorte que le débit (rCBF) diminue par rapport à la variante Detect lorsque l'on introduit l'un ou l'autre des facteurs, alors qu'il augmente lorsque l'on combine ces deux facteurs dans la même tâche. Ainsi, ajouter, du point de vue psychologique, des facteurs cognitifs dans une expérience ne se traduit pas toujours par l'addition de leurs effets d'activation respectifs. (D'après [15, 18].)



tant donc en jeu la mémoire à court terme pour les listes les plus courtes (moins de 5 mots) et la mémoire à long terme pour les listes plus longues (plus de 7 mots). Sans faire intervenir aucun *a priori* (contrairement à la méthode soustractive) quant à la façon d'organiser les comparaisons entre les différentes mesures de débit effectuées, cette analyse de la variance observée dans l'ensemble des pixels du volume cérébral permet de mettre en évidence que, au fur et à mesure de l'allongement des listes à mémoriser, le profil d'activation cérébrale se modifie de telle sorte que l'activité bascule du système lié à la mémoire à court terme – de localisation périsylvienne – vers le système lié à la mémoire à long terme de localisation temporale médiane (figure 6). En résumé, l'observation de réponses corticales complexes, sous l'influence de tâches se distinguant entre elles par de multiples dimensions cognitives, illustre bien le caractère encore incomplet du modèle des relations cerveau-esprit tel que les résultats actuels d'imagerie fonctionnelle permettent de le concevoir.

Une partie des progrès à attendre dans l'élaboration de ce modèle proviendra sans doute de l'apport des deux techniques complémentaires de la PET dans ce domaine: l'IRM fonctionnelle et les techniques électro-ou magnéto-encéphalographiques.

L'imagerie par résonance magnétique

Les signaux obtenus en IRM fonctionnelle (IRMf) grâce à la méthode d'imagerie fonctionnelle la plus répandue, la méthode BOLD (*blood oxygenation level dependent*), fondée sur des variations de susceptibilité magnétique entre oxy-hémoglobine et désoxy-hémoglobine, ont des caractéristiques proches de celles de la PET dans la mesure où ils reflètent surtout des phénomènes d'ordre vasculaire, tels que des variations de débit sanguin local. L'avantage décisif de l'IRM fonctionnelle sur la PET est la possibilité d'effectuer des mesures d'activité en des temps extrêmement brefs (de l'ordre de 100 ms ou moins) et surtout de pouvoir répéter ces mesures à des intervalles courts, par exemple une

mesure toutes les 3 ou 4 secondes. Cet échantillonnage relativement rapide donne accès à la dynamique du phénomène vasculaire essentiel lié à l'activation fonctionnelle: les modifications locales de débit et de volume de l'arbre microvasculaire entourant les synapses, dont le métabolisme se trouve soudain modifié par l'expérience. Pour un train de stimulations répétées pendant 30 secondes, par exemple, on peut ainsi observer, dans certaines régions, une augmentation majeure du signal IRMf atteignant un pic en une dizaine de secondes puis régressant, sur une période à peu près équivalente (figure 7). Un échantillonnage encore plus fin pourrait également permettre la mise en évidence de phénomènes fonctionnels plus précoces, liés aux variations métaboliques initiales au sein des neurones et des astrocytes et à l'augmentation très précoce et transitoire de la concentration en désoxy-hémoglobine (ayant pour effet une diminution transitoire du signal IRM). Contrairement à la PET, pour laquelle les comparaisons inter-tâches utilisent une valeur de débit

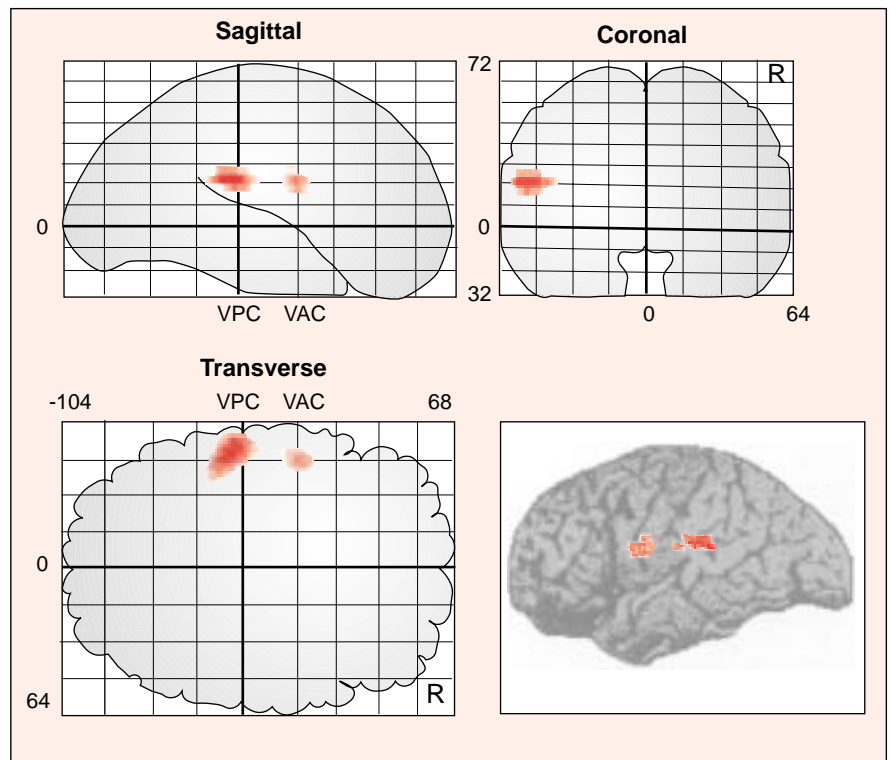
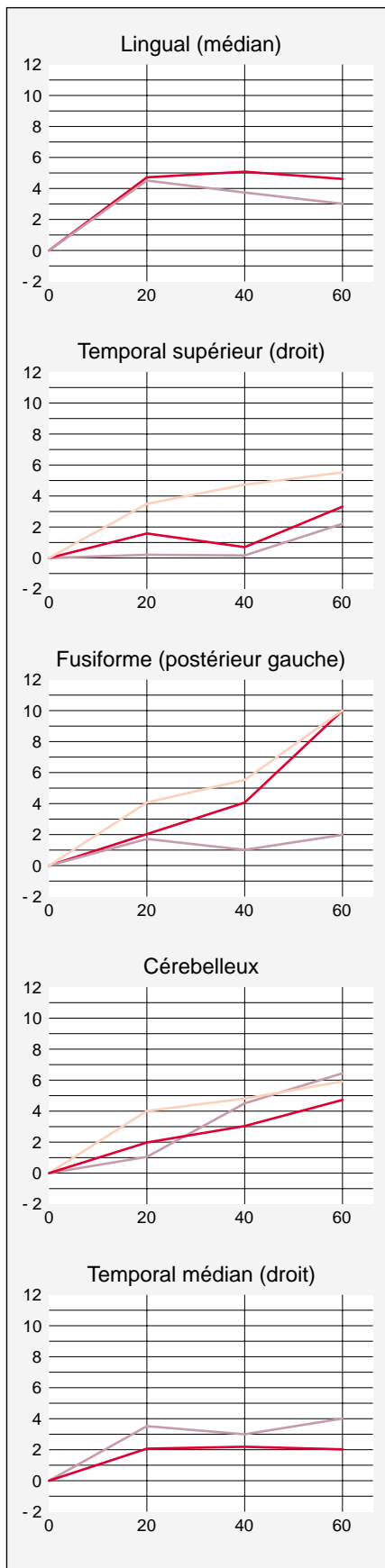


Figure 5. **Débit sanguin cérébral enregistré lors d'une tâche de repérage de phonèmes.** Vues transparentes de l'espace cérébral [17] de profil droit (sagittal) d'arrière (coronal) et d'en haut (transverse) et vue standard externe de l'hémisphère cérébral gauche (en bas à droite). Une augmentation significative de débit est induite par une tâche de repérage de phonèmes dans le gyrus supramarginal et le cortex moteur inférieur gauche, lorsqu'on considère comme tâche de référence une tâche de repérage sémantique, en dépit du fait que celle-ci comprend obligatoirement un traitement phonologique. Les différences intertâches reflètent donc souvent des différences dans le degré d'engagement de processus cognitifs plutôt que des oppositions binaires en termes de présence/absence d'un processus particulier. VPC; verticale de la commissure postérieure; VAC: verticale de la commissure antérieure; R: hémisphère droit. (D'après [16].)

Figure 4. **Différentes zones du cervelet et du cortex visuel associatif et temporal diffèrent radicalement dans leurs fonctions de réponse à deux paramètres expérimentaux dans des tâches de lecture.** (1) Le rythme de présentation des stimulus (en abscisse, de 20 à 60 mots/min) et (2) leur durée de présentation (en bistré, présentation de 150 ms, lecture silencieuse; en rouge: présentation de 1000 ms et lecture silencieuse; en rose: présentation de 1000 ms et lecture à haute voix). En ordonnée: taux de variation du débit par rapport au repos. (D'après [6].)

mesurée par tâche, considérée comme un bloc, l'important échantillonnage des mesures en IRMf au cours du temps expérimental permet d'analyser, pour chaque pixel des images obtenues, l'évolution temporelle du signal et donc de rechercher l'existence de corrélations entre ces variations de signal et l'évolution dans le temps des conditions expérimentales, c'est-à-dire, en général, l'alternance de condition « de repos » et de stimulations. Des travaux récents montrent la possibilité d'établir une relation étroite entre l'application de stimulus et l'observation de la réactivité du lit microvasculaire à proximité des synapses fonctionnellement sollicitées. La technique consiste en un moyennage de plusieurs mesures de débit rapidement réalisées à la suite de l'application de

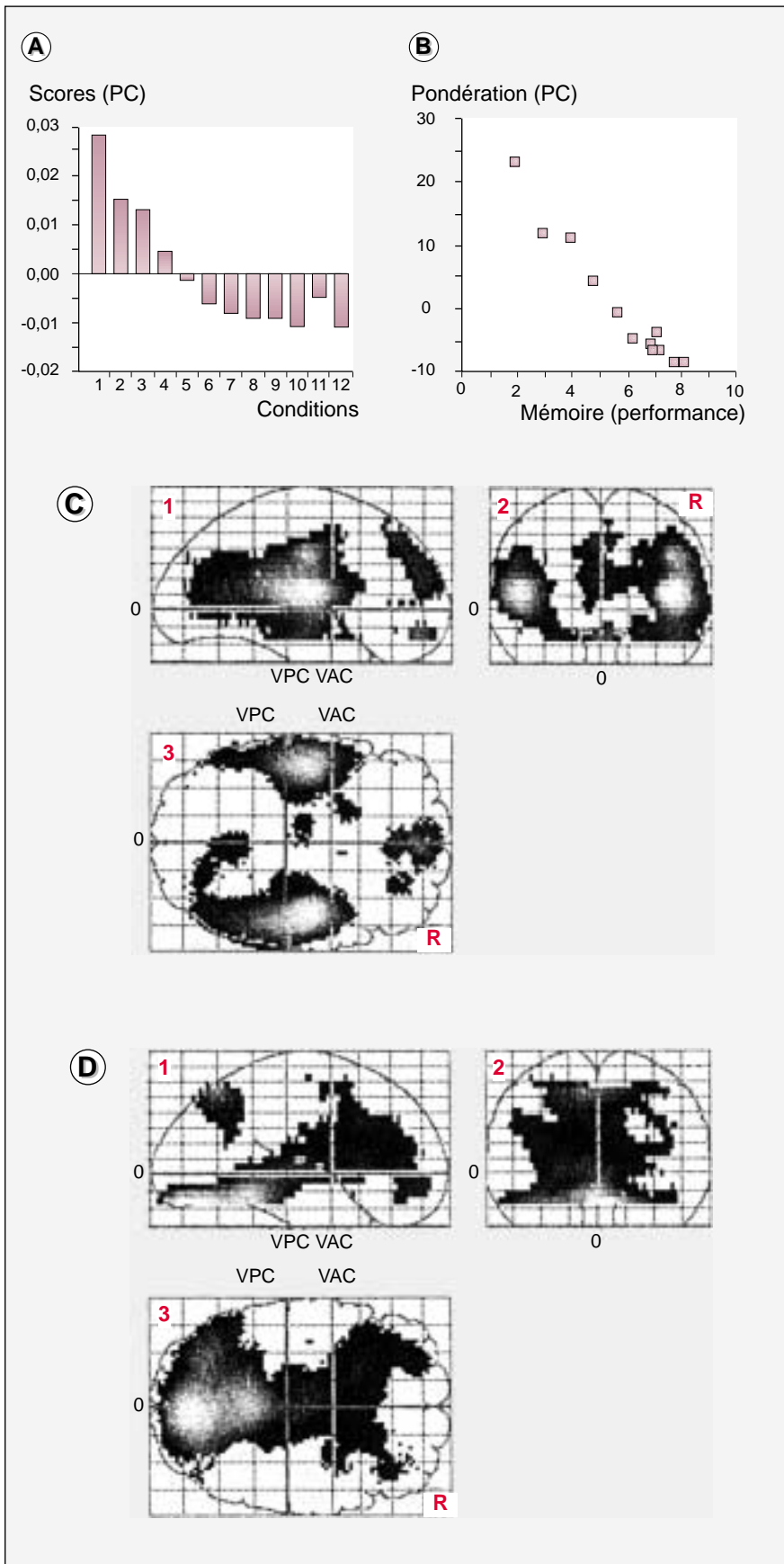


Figure 6. **Anatomie fonctionnelle des systèmes de mémoire à court terme et à long terme explorée par Grasby et al. [6] chez des sujets mémorisant des listes de mots de longueur progressivement croissante selon le numéro d'ordre des examens (de 1 à 12).** **A.** Intensité et direction d'un vecteur de variance calculé en composante principale (PC) dans chacune des 12 mesures PET. **B.** Représentation de la très forte corrélation négative entre les valeurs de ce vecteur et les performances moyennes de rappel des mots des listes observées chez les sujets au cours de cette expérience. **C.** et **D.** Sont représentées, sous forme de cartes statistiques, les distributions dans le cerveau des pixels dont la variance est liée aux valeurs de ce vecteur. Les cartes (1) correspondent à une vue transparente de profil droit du cerveau, les cartes (2) sont des vues coronales et les cartes (3) sont des vues axiales. **C.** Les trois cartes (1, 2, 3) correspondent, d'une part, aux pixels co-variant pour les valeurs positives du vecteur et, d'autre part, aux listes courtes (mémoire à court terme). **D.** Les trois cartes (1, 2, 3) correspondent à la direction négative de ce vecteur ainsi qu'aux listes longues (mémoire à long terme). Les pixels co-variants dans la direction positive et liés à la mémoire à court terme sont situés dans les régions périsylviennes (essentiellement temporales supéro-externes). Les pixels associés à la direction négative du vecteur correspondent à la mémoire à long terme et aux régions temporales internes et diencephalo-limbiques. Ces localisations cérébrales, ici identifiées selon une méthode statistique purement descriptive et « neutre » quant aux hypothèses relatives aux effets des tâches utilisées, correspondent d'assez près aux localisations des systèmes de la mémoire à court terme et de la mémoire à long terme établies à la lumière des travaux chez les patients ayant subi des lésions cérébrales. R: hémisphère droit (right); VPC: verticale de la commissure postérieure; VAC: verticale de la commissure antérieure.

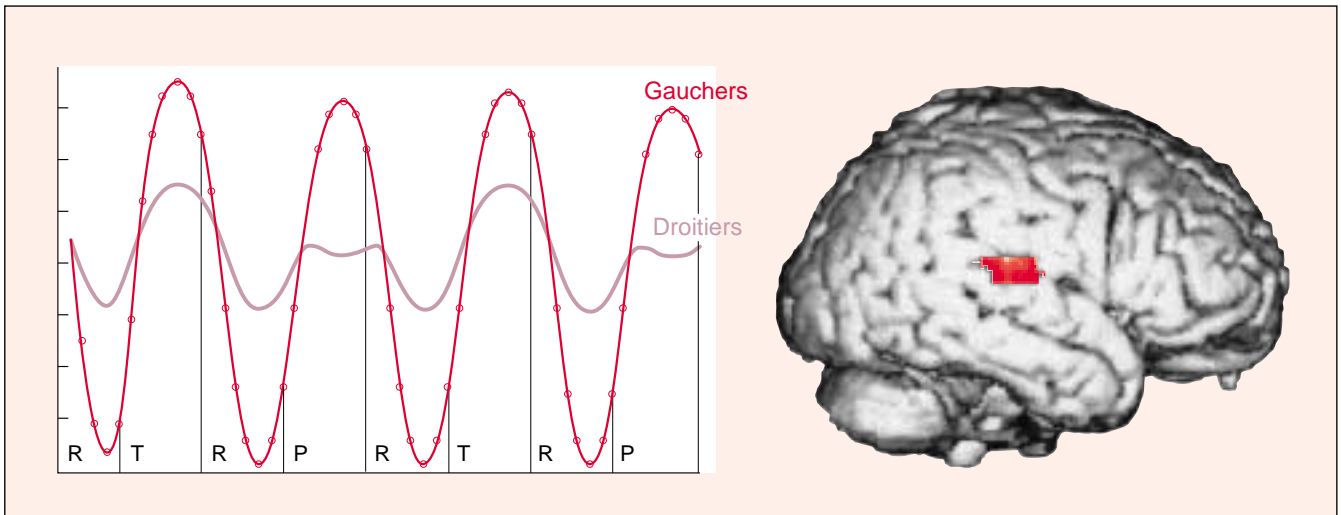


Figure 7. **Intérêt de l'IRM fonctionnelle par rapport à la PET.** L'IRM permet de réaliser des images anatomiquement précises de manière très fréquemment répétée dans le temps. On voit l'évolution du signal recueilli dans le cortex temporal supérieur droit toutes les 4 secondes (cette rythmicité étant matérialisée par les cercles placés sur la courbe rouge) (les cercles ont pour but de matérialiser, sur l'une des courbes, les acquisitions du signal successivement effectuées [des acquisitions similaires ayant été effectuées au même moment de l'expérience pour la deuxième courbe]), ce qui correspond à l'ordre de grandeur de la vitesse d'adaptation du débit sanguin cérébral sous l'influence des « demandes » métaboliques émanant des populations de neurones situées à proximité lorsque, par exemple, une stimulation sensorielle est appliquée. L'ordre des conditions de mesure dans l'expérience IRMf est indiqué en abscisse (les tâches tons (T) et phonèmes (P) alternant avec des phases de « repos » dans lesquelles aucun stimulus auditif n'est délivré). L'exemple choisi montre que la réactivité vasculaire des pixels colorés à la surface du cortex temporal supérieur droit est différente chez les droitiers et chez les gauchers : un accroissement du débit sanguin cérébral est noté chez les gauchers (courbe rouge) par rapport au repos (R) dans les deux conditions de stimulation alors que chez les droitiers (courbe bistre) seuls les tons donnent lieu à une activation.

stimulus, ce qui revient à traiter le signal IRMf comme le signal électrique dans une étude de potentiels évoqués [8, 9]. La mise au point de logiciels adaptés (SPM de Friston et Frackowiak), la multiplication des sites équipés d'imageurs IRM permettant les études fonctionnelles, ainsi que son caractère non irradiant font désormais de l'IRMf la technique de choix pour les études dédiées à la « physiologie de la cognition ».

Électro- et magnéto-encéphalographies

Grâce aux techniques d'électro-encéphalographie (EEG) et de magnéto-encéphalographie (MEG), combinées à la méthode des potentiels évoqués, des liens précis ont depuis longtemps été établis, dans le domaine temporel, entre variations des champs mesurés et des événements de type neurophysiologique comme l'intégration de stimulations sensorielles au niveau cortical, ou de type cognitif comme, par exemple, la

détection d'événements rares parmi des stimulus fréquents, ou la détection d'incohérences sémantiques par rapport à un contexte donné. Ces deux derniers types d'expérience engendrent des événements neurophysiologiques (P300, N400) bien caractérisés et généralement considérés comme des corrélats neurophysiologiques d'étapes de traitement de l'information liées par exemple à l'attention sélective ou au traitement sémantique. Suivant une démarche inverse de celle des deux autres techniques (PET et IRMf), l'objectif technique dans le domaine de l'imagerie cérébrale électromagnétique est de mieux définir dans l'espace cérébral les sites (ou générateurs) responsables du déclenchement de ces variations de champs qui sont captées à distance (figure 8).

Les sources de champs électrique ou magnétique sont constituées de macrocolonnes de cortex cérébral (3 mm d'épaisseur et 3 mm de diamètre environ) au sein desquelles de nombreux axones sont arrangés de manière parallèle et sont excités de

façon synchrone, créant un champ dipolaire. Quelles que soient leurs orientations par rapport à la surface du scalp, l'EEG capte les courants extracellulaires (de l'ordre de quelques microvolts au niveau du scalp) produits par ces structures. L'inconvénient essentiel du signal électrique est sa sensibilité à la conductance (variable) des milieux biologiques traversés, induisant déformation et diffusion du signal. La MEG capte des champs magnétiques engendrés par les courants intracellulaires. A la surface du scalp, ces champs sont de l'ordre de la centaine de femto-Tesla (1 million de fois plus faible que le champ magnétique terrestre). Par rapport au dipôle électrique produit dans une macrocolonne, le champ magnétique est orienté perpendiculairement. Les capteurs MEG disposés sur le scalp ne peuvent détecter que les macrocolonnes corticales orientées parallèlement à la surface du scalp, c'est-à-dire situées dans les sillons du cortex et non celles situées au « sommet » des gyres. En revanche, l'avantage de

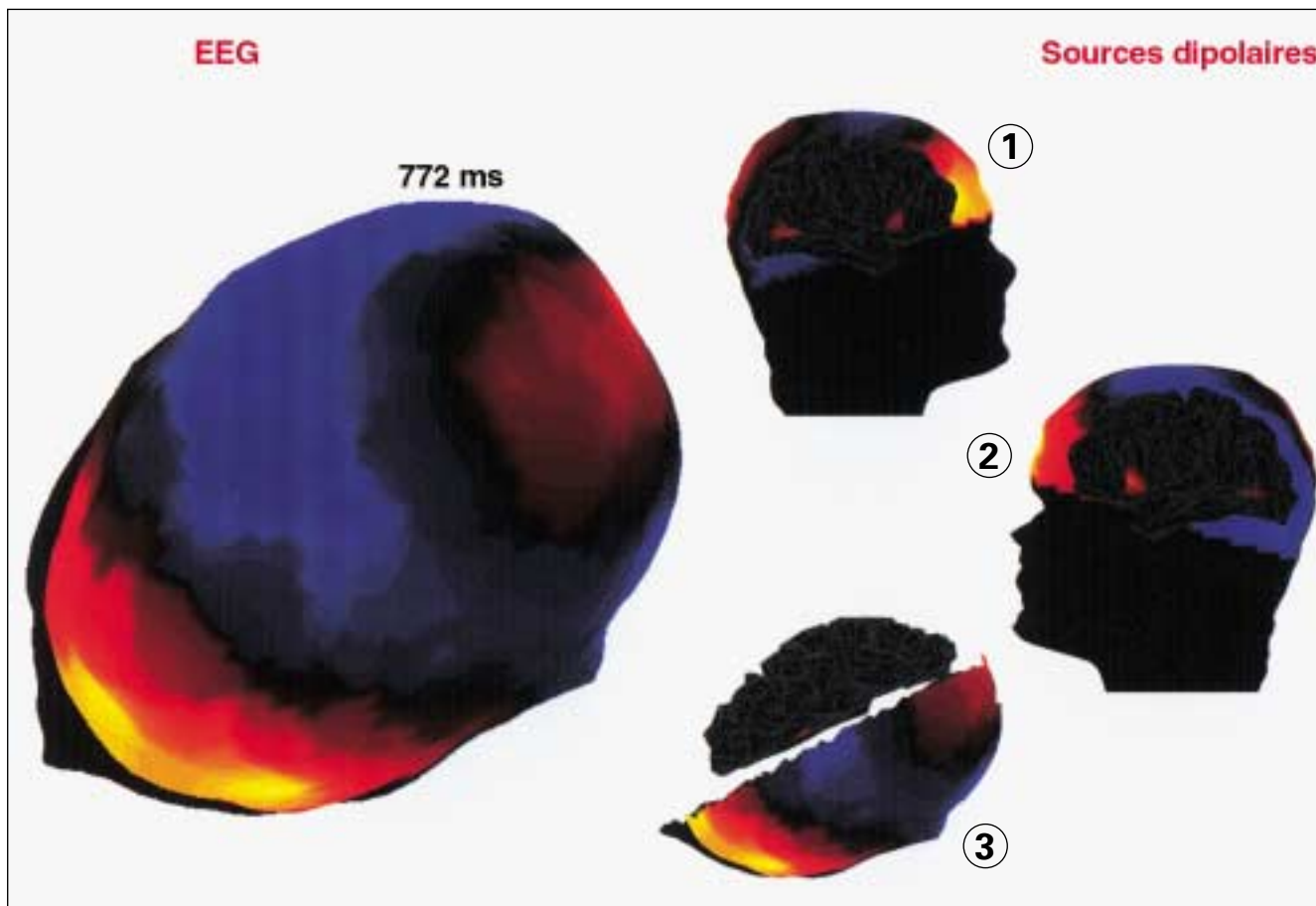


Figure 8. **Exemple de reconstruction de sources à partir d'une tâche d'estimation d'intervalles temporels brefs.** Cette reconstruction a été obtenue à partir de la fusion de données TEP et de données EEG. La cartographie du potentiel à 772 ms est représentée à gauche. La localisation des sources et leur degré d'activation sont représentés à droite sur trois vues. De haut en bas: (1) activation des préfrontal et gyrus fusiforme droits; (2) forte activation du préfrontal gauche et faible activation du gyrus fusiforme gauche; (3) activation du cortex cingulaire antérieur. La modélisation des données EEG a permis de mettre en évidence l'activation du préfrontal gauche, qui débute vers 450 ms et se maintient jusqu'à la fin du processus d'estimation temporelle. (D'après V. Pouthas et al. [19], LENA, Cnrs UPR 640.)

la MEG sur l'EEG consiste dans le fait que le signal n'est pas affecté par la traversée de milieux biologiques divers; le signal est donc peu déformé et diffusé. Il s'atténue avec la distance entre source et détecteur comme le carré de cette distance, donnée qui est exploitée dans le calcul de la localisation des sources.

Conclusions

En dépit du caractère encore très imparfait de notre compréhension des relations cerveau-esprit à travers les méthodes d'imagerie fonctionnelle (et leur éventuelle combinaison), il est évident que leur apport est déjà considérable. Le nouveau paradigme n'en évince pas pour

autant l'ancien, celui des lésions. Les deux paradigmes sont au contraire complémentaires et des travaux récents ont d'ores et déjà montré l'intérêt de leur combinaison permettant d'étudier, par exemple, chez des aphasiques effectuant des tâches d'activation, la fonctionnalité des territoires cérébraux épargnés (par les lésions et/ou par leurs effets à distance), ainsi que l'existence de relations entre l'activation de ces territoires sains et le maintien (ou la récupération) de fonctions linguistiques [10-12]. La méthode fonctionnelle/lésionnelle devrait ainsi permettre de mieux rendre compte des dissociations entre processus perturbés et épargnés par les lésions et de mieux comprendre les mécanismes

cérébraux et cognitifs présidant à la compensation des processus perturbés et à la récupération fonctionnelle en général ■

RÉFÉRENCES

1. Messerli P. Une approche historique de l'aphasie. In: Eustache F, Lechevalier B, eds. *Langage et aphasie*. Bruxelles: DeBoeck Université, 1993: 13-39.
2. Jeannerod M. De la physiologie mentale. Histoire des relations entre la psychologie et la biologie. Paris: Odile Jacob, 1996.
3. Roy C, Sherrington C. On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 1890; 11: 58-108.
4. Lassen NA, Ingvar DH. The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. *Experientia* 1961; 17: 42-3.

RÉFÉRENCES

5. Friston KJ, Price CJ, Fletcher P, Moore C, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. The trouble with cognitive subtraction. *NeuroImage* 1996; 4: 97-104.
6. Price CJ, Moore CJ, Frackowiak RSJ. The effect of varying stimulus rate and duration on brain activity during reading. *NeuroImage* 1996; 3: 40-52.
7. Grasby P, Frith CD, Friston KJ, *et al.* A graded task approach to the functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory. *Brain* 1994; 117: 1271-82.
8. Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, *et al.* Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14878-83.
9. McCarthy G, Luby M, Gore J, Goldman-Rakic P. Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *J Neurophysiol* 1997; 77: 1630-4.
10. Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, *et al.* Recovery from aphasia after stroke. A positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1995; 37: 723-32.
11. Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M, *et al.* Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology* 1996; 47: 1504-11.
12. Buckner RL, Corbetta M, Schatz J, Raichle ME, Petersen SE. Preserved speech abilities and compensation following prefrontal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1249-53.
13. Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ, Passingham RE. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 1994; 14: 3775-90.
14. Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 1988; 331: 585-9.
15. Démonet JF, Boulanouar K. Additivity and interaction of psycholinguistic factors demonstrated in the same functional imaging study. *NeuroImage* 1997; 5 (suppl): 553.
16. Démonet JF, Price C, Wise R, Frackowiak RSJ. Differential activation of right and left posterior sylvian regions by semantic and phonological tasks: a positron-emission tomography study in normal human subjects. *Neurosci Lett* 1994; 182: 25-8.
17. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.* Traduction Mark Rayport. New York: Thieme Medical Publishers Inc. Stuttgart, New York: George Thieme Verlag, 1988.
18. Démonet JF, Price C, Wise R, Frackowiak RSJ. A PET study of cognitive strategies in normal subjects during language tasks: influence of phonetic ambiguity and sequence processing on phoneme monitoring. *Brain* 1994; 117: 671-82.
19. Pouthas V, Ferrandez AM, Garnero L, Renault B. What to combined PET and ERP majors tell us about the specificity of the neural bases of time processing. *NeuroImage* 1998; 7: F 279.

TIRÉS À PART

J.F. Démonet.

POUR EN SAVOIR PLUS

Frackowiak RSJ, Friston K. Methodology of activation paradigms. In: Johnson R Jr, Baron JC, Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of neuropsychology*, vol. 10. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1995: 369-82.

Démonet JF. Tomographic brain imaging of language functions: prospects for a new brain/language model. In: Stemmer B, Whitaker HA, eds. *Handbook of neurolinguistics*. San Diego: Academic Press, 1998: 132-43.

Dehaene S. Le cerveau en action. Imagerie cérébrale fonctionnelle en psychologie cognitive. Collection *Psychologie et sciences de la pensée*. Paris: PUF, 1997.

Voir dans le cerveau. *La Recherche*, juillet-août 1996; n° 289.

Summary

Multi-modality functional neuro-imaging: towards a physiology of human cognition

The recent progress of functional imaging techniques has renewed our understanding of mind/brain relationships that represent the fundamental topic of neuropsychology. Without requiring observations in brain-damaged patients, functional neuro-imaging provide informations on the neural substrates of cognitive processes such as language, memory, or attention. These functions correspond to large-scale neural ensembles distributed throughout the entire brain, rapidly evolving over very short periods of time, and characterised by complex, non-linear dynamics. Because of this complexity (1) the use of functional neuro-imaging requires careful consideration of a number of methodological issues on the relationships between cognitive processes under study and changes in functional signals that are recorded, and (2) only the combination of these techniques, providing spatial resolution on the one hand (PET, fMRI) and temporal resolution on the other (EEG, MEG) could improve our knowledge of the spatial-temporal dynamics of such neural ensembles.