

EXPLORER LE CERVEAU

À un, à deux, à trois niveaux

Enregistrer au même instant l'activité du cerveau grâce à trois modes d'exploration complémentaires, cela n'existait pas. Jusqu'à ce que des scientifiques marseillais de plusieurs disciplines s'y attellent. Décryptage d'une expérience qui pourrait changer le traitement des patients épileptiques.



© JEAN-MICHEL BADIÉ, UMR 1106

Ou encore la magnéto-encéphalographie (MEG), une technique plus récente qui enregistre les mini champs magnétiques générés à la surface du crâne par la même activité neuronale*. « La résolution temporelle de ces deux types d'enregistrements est de l'ordre du millième de seconde, c'est très élevé. En revanche, il s'agit d'une mesure à la surface de la tête et non directement dans le cerveau », explique le chercheur. Autrement dit, il est difficile, à partir des signaux enregistrés, de remonter à leur source et de la situer avec exactitude dans l'espace. Cela demande d'appliquer des méthodes avancées de traitement du signal, appelées résolutions du problème inverse. *A contrario*, les données obtenues par SEEG reflètent très précisément l'activité en profondeur, mais uniquement d'un sous-ensemble limité de régions cérébrales correspondant aux sites d'implantation.

Évaluation pré-chirurgicale pour l'épilepsie. Équipé d'électrodes intracérébrales et de surface, le patient est installé dans l'appareil de magnéto-encéphalographie pour un enregistrement trimodal.



Mise en place des électrodes intracérébrales

Maintenir le crâne du patient immobile grâce à un cadre, y percer de minuscules trous, puis insérer une dizaine d'électrodes longues de 6 à 10 centimètres dans le cerveau. Vous avez dit invasif ? Cette méthode est pourtant la seule possible lorsqu'il s'agit d'enregistrer l'activité de certaines zones profondes du cerveau, soupçonnées d'être responsables de crises d'épilepsies. « Entre 0,5 et 1 % de la population souffre de ce désordre neurologique invalidant, c'est le plus important après

la migraine, rappelle Christian Bénar (✉), chercheur en méthodologie de la cartographie cérébrale à l'Institut de neurosciences des systèmes, à Marseille. *Et dans une large proportion - 100 000 personnes en France -, les médicaments sont insuffisamment efficaces.* » Les patients souffrant d'épilepsie réfractaire, sous-entendu aux médicaments, se voient proposer l'ablation des régions cérébrales génératrices de crises. Encore faut-il les repérer précisément. Et c'est là qu'intervient l'examen appelé stéréoelectroencéphalographie (SEEG), qui nécessite l'implantation d'électrodes intra-cérébrales. Pourtant, il existe d'autres techniques d'enregistrement de l'activité du cerveau, moins invasives : l'électroencéphalographie (EEG), à l'aide d'électrodes placées à la surface du crâne.

L'union fait la force

Et si, pour bénéficier des avantages de chaque technique, on couplait ces trois types d'enregistrements de l'activité cérébrale ? C'est le défi qu'ont voulu relever Christian Bénar et Anne-Sophie Dubarry (✉), ingénieure de recherche en traitement des signaux au Laboratoire de psychologie cognitive. Le concept du « trimodal » était né. Si l'idée paraissait simple, la mise en œuvre présentait, elle, de sérieuses contraintes techniques. Et, grâce aux compétences complémentaires des équipes impliquées, elles ont pu être résolues. « La première difficulté, et non des moindres, a été de faire passer la tête des patients, avec leurs électrodes intracérébrales implantées, dans le magnétoencéphalographe. Pour cela, les neurochirurgiens de l'hôpital de la Timone ont dû commander du nouveau matériel, moins encombrant ! » Christian Bénar souligne aussi le problème de l'accès aux patients. « Heureusement, le MEG est dans le service de Neurophysiologie de l'hôpital, où les personnes épileptiques sont implantées. » Dernier problème technique, propre à l'utilisation simultanée

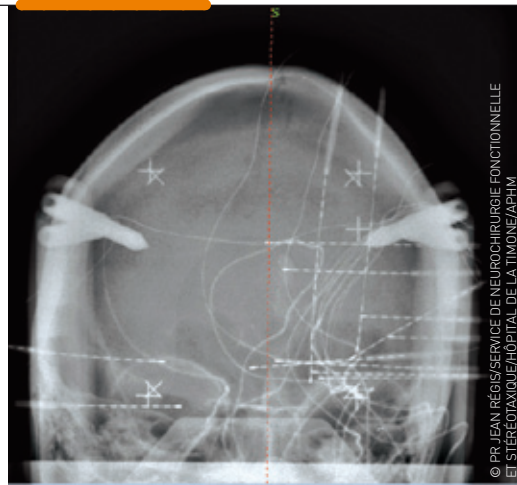
© PR. JEAN RÉGIS/SERVICE DE NEUROCHIRURGIE FONCTIONNELLE ET STERÉOTAXIEN/HÔPITAL DE LA TIMONE/APHM

* Voir S&S n°18, Grand Angle « Imagerie médicale. Une [r]évolution continue », p. 22-33

✉ Christian Bénar : unité 1106 Inserm - Aix-Marseille Université

✉ Anne-Sophie Dubarry : UMR 7290 CNRS - Aix-Marseille Université

▣ A. S. Dubarry et al. *NeuroImage*, octobre 2014 ; 99 : 548-58



© PR. JEAN RÉGIS/SERVICE DE NEUROCHIRURGIE FONCTIONNELLE ET STÉRÉOTAXIQUE/HÔPITAL DE LA TIMONÈRE/APHM

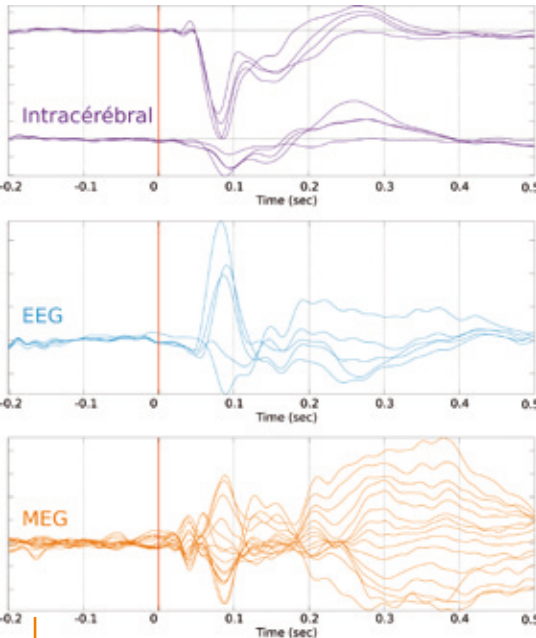
Contrôle du positionnement des électrodes intracérébrales par radiographie

recouvre leur crâne. C'est uniquement le dernier jour, avant leur sortie, que nous pouvons poser les 23 électrodes de surface et placer la tête du patient dans le casque contenant les 248 capteurs de champs magnétiques du MEG. » Il a fallu organiser tout le planning d'intervention des différentes équipes pour une expérience qui, en elle-même, dure une demi-heure. « Nous avons établi un protocole au cours duquel l'activité spontanée du patient, yeux fermés, est enregistrée pendant 10 minutes. Puis, on stimule une aire cérébrale primaire, par exemple visuelle, en lui présentant une image de damier. Enfin, les 10 dernières minutes sont consacrées à des tâches cognitives de plus haut niveau telles que la dénomination de dessins pour l'étude de la production du langage. » Le but est d'observer l'activité des régions suspectées d'être des zones épileptogènes et identifier celles qui sont à préserver.

de différents appareils : éviter les interférences. « Lors du premier enregistrement, les connecteurs des électrodes intracérébrales étaient placés sur l'épaule du patient, et ont généré des artefacts suite à ses mouvements de respiration. Depuis, on les fixe sur le capteur MEG. »

De l'organisation avant tout

L'expérience de recherche en MEG et en ingénierie clinique qu'Anne-Sophie Dubarry avait acquise à Montréal et à Cleveland a été déterminante en termes d'adaptation et d'organisation. « L'hospitalisation des patients implantés pour la SEEG dure deux semaines, au cours desquelles leur activité cérébrale, y compris pendant les crises épileptiques, est enregistrée. Pendant ce temps, une protection en résine



© 2014-A.S. DUBARRY / INSERM / CNRS

L'enregistrement simultané de l'activité cérébrale par les trois techniques permet de coupler les différents types de signaux en réponse à un même événement. De plus, l'existence d'une réponse précoce en MEG souligne l'intérêt de cette technique, parfois jugée trop coûteuse.

« L'élément le plus important de cette expérimentation, c'est que nous en avons prouvé la faisabilité, s'exclame Christian Bénar. Et nous avons réussi à corréliser les différents enregistrements à l'activité profonde du cortex. » Pour les chercheurs, la cerise sur le gâteau est d'avoir réussi à extraire des informations sur la réponse cérébrale de chaque événement, comme la présentation unique du damier par exemple, et non pas, comme c'est le cas d'ordinaire, sur une moyenne des réponses ! Opéré sur une première patiente en 2012, l'enregistrement trimodal a, depuis, été renouvelé sur une dizaine d'autres. Le défi est donc relevé. La multiplicité des données acquises devrait ainsi permettre de relier, et modéliser, encore plus précisément les enregistrements de surface à une activité en profondeur.

« Au-delà de la faisabilité de l'expérience et des connaissances fondamentales sur le fonctionnement du cerveau apportées, l'objectif clinique, à terme, est de s'affranchir de l'utilisation des électrodes intracérébrales pour repérer les zones épileptogènes », espère Christian Bénar. Peut-être pas aujourd'hui, mais pourquoi pas demain ? ■ Julie Coquart

Un cerveau virtuel pour l'épilepsie ?

« En plus de la recherche sur la nature des signaux, les données obtenues par ces trois modes d'exploration vont être utilisées pour le développement d'un « cerveau virtuel », souligne Christian Bénar. Il s'agit d'une collaboration avec le nouveau directeur du laboratoire, Viktor Jirsa, responsable local du projet international *Virtual Brain*. L'objectif ? Modéliser le cerveau pour mieux comprendre les réseaux épileptiques, améliorer le diagnostic et, pourquoi pas, effectuer des opérations virtuelles pour prédire l'impact de l'ablation de telle ou telle région. « Nous allons ainsi développer des modèles ultra-réalistes du cerveau adaptés à chaque patient en nous fondant sur les données décrivant la connectivité du cerveau. Les données simultanées, qui donnent accès à l'activité mesurée à la fois localement (SEEG) et globalement (EEG, MEG) vont être de première importance pour développer et valider ces modèles. » Pour mener à bien ces travaux, les chercheurs ont, en collaboration avec l'hôpital, obtenu un financement de 370 000 euros suite à un appel d'offres ANR-DGOS de recherche translationnelle [9]. Le laboratoire Inserm Traitement du signal et de l'image, à Rennes, et l'Inria, à Sophia Antipolis font également partie du consortium.



www.thevirtualbrain.org

Recherche translationnelle

Elle assure le continuum entre les recherches fondamentale et clinique en permettant un flux bidirectionnel des connaissances entre les deux : les résultats de recherche deviennent plus rapidement des innovations médicales tandis que les observations faites chez le malade sont relayées dans les laboratoires.