

# Des échos dans le cerveau

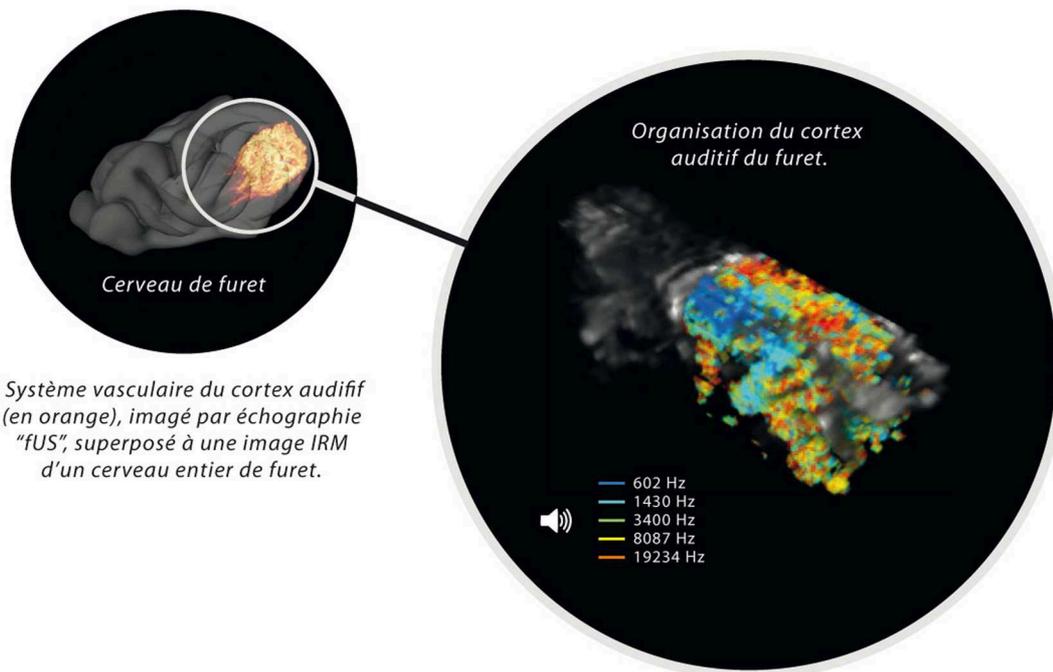
Complexe et mystérieux, le cerveau est l'organe qui nous permet de sentir, penser ou agir. À l'abri dans une épaisse boîte crânienne, il rend la tâche difficile aux neuroscientifiques qui tentent de l'explorer.

L'étude post-mortem de l'anatomie du cerveau a permis de faire émerger à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle la théorie du neurone qui décrit le cerveau comme un ensemble de cellules indépendantes connectées entre elles. Cependant, les études anatomiques ont un intérêt limité pour la compréhension du fonctionnement du cerveau puisqu'elles ne permettent pas de le voir "en action".

Les neuroscientifiques devront attendre l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) en 1992, pour "lire" l'activité du cerveau entier sur des images d'une très grande finesse (résolution spatiale d'1 mm).

En parallèle, l'échographie médicale des années 1970 évolue. En 2011, une nouvelle technique d'échographie ultrarapide, développée à l'INSERM dans une équipe dirigée par Mickael Tanter, offre une résolution spatiale dix fois plus grande. Elle permet de montrer, pour la première fois, l'activité du cerveau d'un rongeur "en temps réel" lors d'une crise d'épilepsie.

Cette technique d'imagerie ultrasonore fonctionnelle (functional UltraSound image "fUS") est utilisée à l'École Normale Supérieure de Paris dans le Laboratoire des Systèmes Perceptifs (LSP) pour étudier la plasticité cérébrale du système auditif chez le furet.



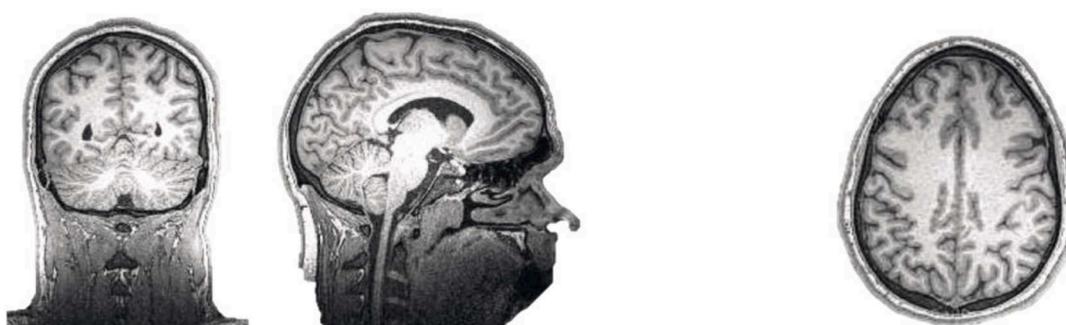
Système vasculaire du cortex auditif (en orange), imagé par échographie "fUS", superposé à une image IRM d'un cerveau entier de furet.

Échographies "fUS" : en couleur, zones cérébrales dédiées à la perception de différentes fréquences sonores (basses fréquences en bleu, hautes fréquences en rouge). Un point coloré correspond à quelques milliers de neurones.

Les principes physiques de l'imagerie "fUS" et ses applications en neurosciences sont présentées lors d'exposés (voir horaires sur l'écran de gauche).

# Champ large et précision

La perception sensorielle de notre environnement implique plusieurs zones cérébrales espacées, organisées en fines structures. L'outil d'exploration idéal du neuroscientifique doit par conséquent fournir des images très précises de larges zones cérébrales.



Images de l'anatomie du cerveau humain obtenues par Résonance Magnétique (IRM). © Sam Norman-Haignere

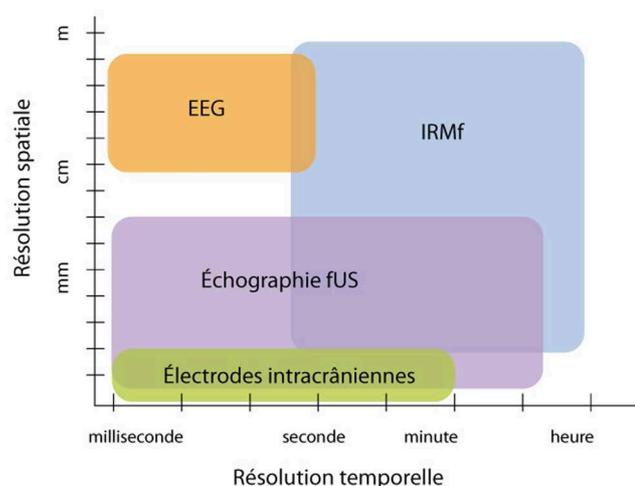
L'exploration anatomique nécessite une bonne résolution spatiale. L'exploration fonctionnelle, qui a pour objectif de montrer l'activité du cerveau en temps réel, nécessite des images précises obtenues en des temps courts (bonne résolution spatiale et temporelle).

**EEG** : électroencéphalographie (1923). Des électrodes placées à la surface du cuir chevelu captent l'activité électrique des neurones. Bonne résolution temporelle mais sur des zones de neurones trop espacées les unes des autres (résolution spatiale très faible).

**Électrodes intracrâniennes (technique invasive)** : mesurent l'activité électrique d'un neurone unique.

**Échographie ultrasonore ultrarapide "fUS"** (2011). Très bonne résolution temporelle et résolution spatiale 10 fois supérieure à l'IRMf.

**IRMf** : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (1992). L'activité des neurones est corrélée à des modifications locales des propriétés magnétiques de l'hémoglobine. Bonne résolution spatiale, allant jusqu'au millimètre ! mais résolution temporelle faible. Dispositif complexe, encombrant et très coûteux.



© Marielle Vergès

L'échographie "fUS" repousse les limites de l'imagerie cérébrale en étant plus précise que l'IRMf ou l'EEG, tout en offrant un champ de vue plus large que celui des électrodes intracrâniennes.

**Mais que dévoile la technique "fUS" ?**

# Le sang : un informateur

Le cerveau est irrigué par un système vasculaire complexe. Lorsqu'une zone du cerveau s'active, des messagers sont envoyés aux capillaires sanguins environnants afin qu'ils se dilatent. Le flux sanguin augmente, apportant davantage d'oxygène et de nutriments aux neurones consommateurs d'énergie : c'est le couplage neurovasculaire.



représentation artistique  
d'un neurone.

© Nicolas P. Rougier

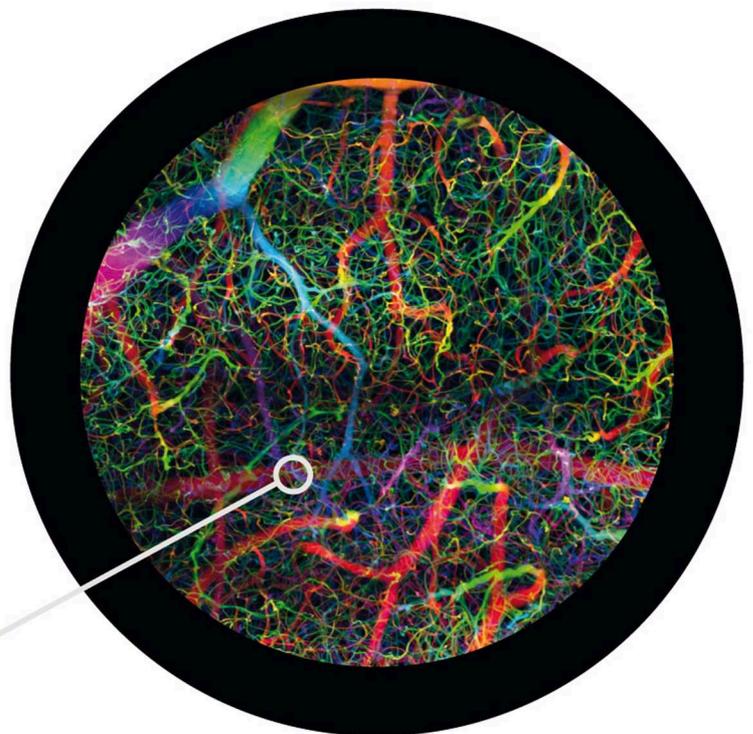
Le cerveau est constitué d'une centaine de milliards de cellules organisées (les neurones) qui s'échangent chaque seconde quelques trois milliards de messages électriques (potentiels d'action).

Chaque potentiel d'action consomme 5 centièmes de milliardième de calorie environ, soit 3 milliards de « briques » énergétiques (molécules d'adénosine triphosphate ATP).

Pour seulement 1,4 Kg, le cerveau consomme jusqu'à 20% de l'énergie totale de l'organisme !

Les mécanismes du couplage neurovasculaire restent à élucider. Le flux sanguin serait sous le contrôle d'un processus local de signalisation neuronale.

Les astrocytes (des cellules gliales entourant les neurones) capteraient directement les neurotransmetteurs libérés par les neurones, et produiraient en réponse des agents capables de modifier le diamètre des vaisseaux.



Vaisseaux sanguins dans un cerveau de souris.  
La couleur code la profondeur des vaisseaux dans le cortex (microscopie non linéaire).

© Antonino Paolo Di Giovanna



Globules rouges (érythrocytes)

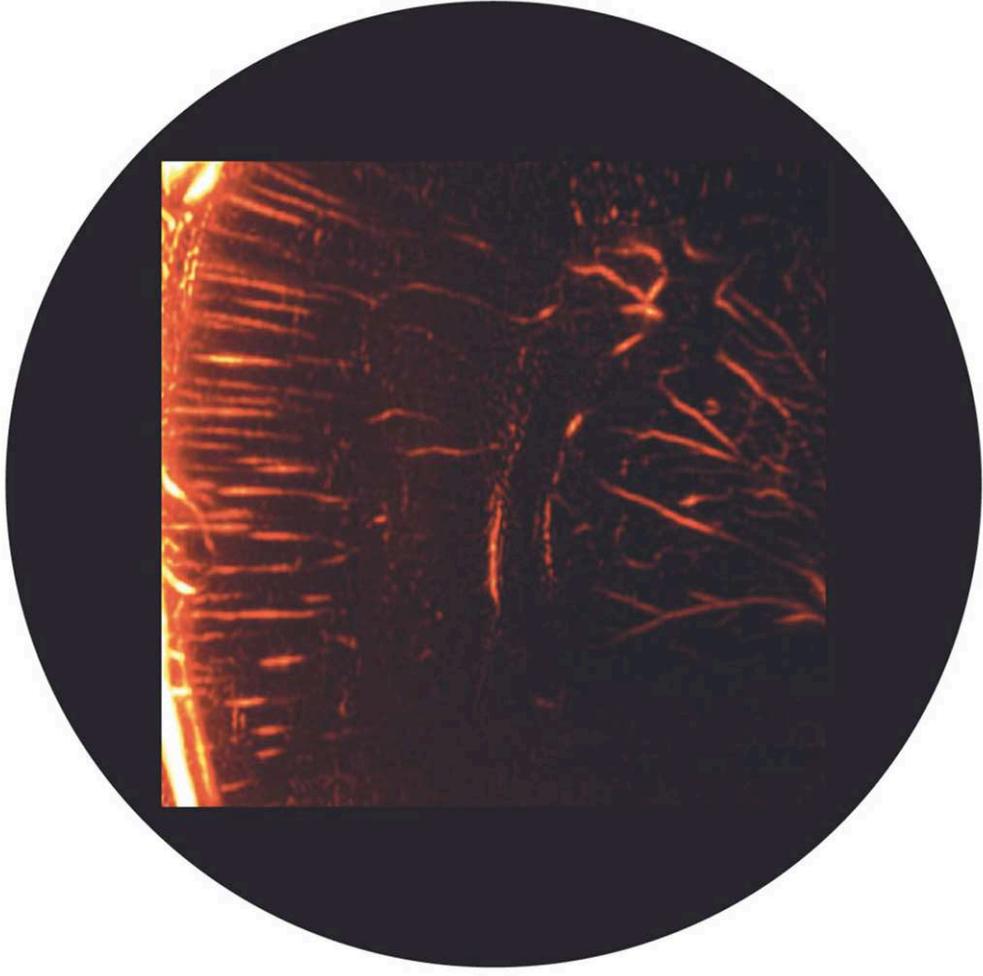
© Blausen Wikimedia Commons

**Des variations infimes de flux sanguins renseignent sur l'activité du cerveau. Comment les détecter ?**

# Voir l'activité de cerveaux humains ?

L'imagerie ultrasonore "fUS" permet de voir l'activité du cerveau d'un bébé humain puisque les ultrasons passent facilement à travers les fontanelles (espaces membraneux situés entre les os du crâne non soudés).

Les scientifiques travaillent sur des améliorations de la technique afin de pouvoir bientôt observer en temps réel des cerveaux humains adultes.

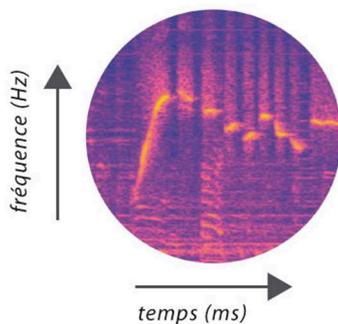


*Vaisseaux sanguins d'un cerveau de bébé  
(échographie "fUS"). © dr*

# Suivre le sang avec un sonar

Fondée sur le principe du sonar, l'échographie est un moyen d'explorer le corps. La vitesse des globules rouges du sang est déterminée par l'analyse des ondes ultrasonores qu'ils renvoient.

La fréquence (en Hz) est le nombre de vibrations en un point pendant une seconde.



Spectrogramme d'un sifflement d'homme.  
La couleur orange code l'intensité du son.

Un son de fréquence élevée nous semble aigu.  
La plupart du temps, les sons se composent de multiples fréquences.

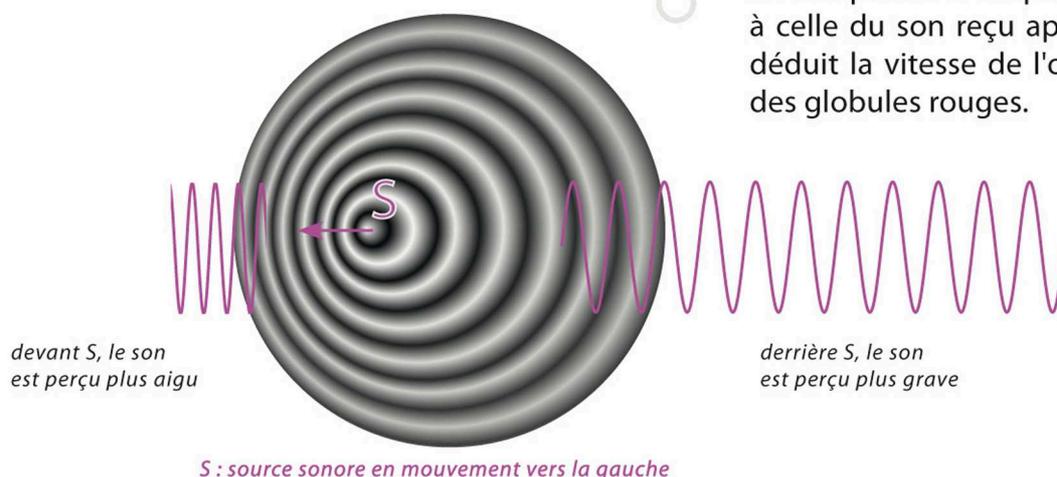
La réflexion des ultrasons diffère selon les tissus qu'ils rencontrent. Ces différences permettent de construire des images de notre anatomie.

La fréquence des ultrasons se situe au-delà de 20 000 Hz. Des valeurs de fréquences élevées contribuent à une meilleure précision des images, au détriment de la profondeur d'exploration.

## L'effet Doppler et le mouvement

L'effet Doppler traduit un changement de la fréquence d'un son dont la source est en mouvement. Il en est de même lorsque le son est réfléchi par un obstacle en mouvement.

En comparant la fréquence du son émis à celle du son reçu après réflexion, on déduit la vitesse de l'obstacle, ici celle des globules rouges.



S : source sonore en mouvement vers la gauche

**L'exploitation des ultrasons et de l'effet Doppler permet de construire des images de nos organes. Qu'en est-il avec le cerveau ?**

# Localiser et communiquer avec des ultrasons

Les chauves-souris et les cétacés peuvent percevoir des ultrasons de 120 000 Hz, une fréquence bien supérieure aux fréquences audibles des humains. A l'inverse, l'éléphant communique sur des kilomètres de distance en utilisant des infrasons (fréquences inférieures à 20 Hz).

La chauve-souris émet des ondes de 50 000 Hz environ, plusieurs fois par seconde, sur des durées de 10 ms, ou d'1 ms lorsqu'elle traque un insecte en mouvement. Le délai avec lequel elle reçoit les ultrasons qu'elle a émis est proportionnel à la distance de la proie ou de l'obstacle.

Certaines espèces de chauves-souris utilisent l'effet Doppler pour détecter la vitesse de leur proie.

L'écholocation s'est développée chez certains aveugles. Ils peuvent identifier la position et parfois la taille des obstacles en écoutant l'écho de leurs claquements de doigts !



*Gravure de chauve-souris*

© Ernst Haeckel, Kunstformen der Natur

# Vélocimétrie Doppler : décalage 2 en 1

Le mouvement des globules rouges est responsable d'un double décalage de fréquence. Il dépend de la direction du faisceau et de la vitesse des globules.

Un globule rouge en mouvement "perçoit" une fréquence différente de celle émise par la sonde. De même, la sonde "perçoit" une fréquence différente de celle renvoyée par le globule rouge.

$F_0$  : fréquence émise par la sonde.

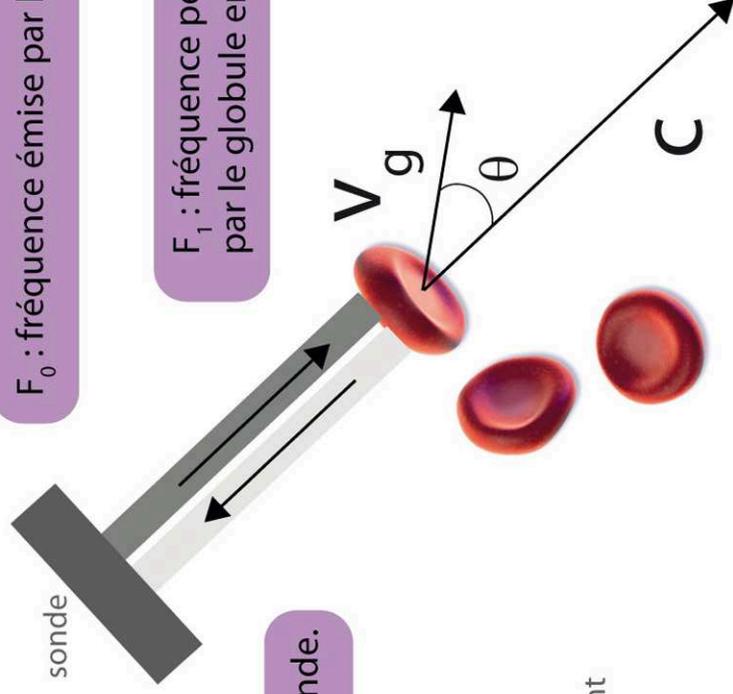
$F_1$  : fréquence perçue par le globule en mouvement.

$$F_1 = F_0 \left( 1 - \frac{V_g}{c} \cos\theta \right)$$

$F_2$  : fréquence perçue par la sonde.

$$F_2 = \frac{F_1}{1 + \frac{V_g}{c} \cos\theta}$$

Le signe + traduit le changement de sens de l'onde, suite à sa réflexion sur le globule.



La vitesse de propagation des ultrasons ( $c$ ), étant bien supérieure à la vitesse des globules rouges ( $V_g$ ), on déduit :

$$\Delta F = F_2 - F_0 = -2 F_0 \frac{V_g}{c} \cos\theta$$

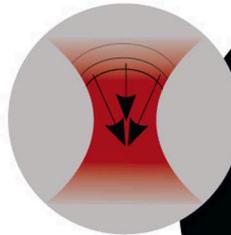
$$V_g = - \frac{c (F_2 - F_0)}{2 F_0 \cos\theta}$$

# La révolution des ultrasons

## L'échographie classique - 1970

Des ondes ultrasonores sont focalisées successivement sur les parties de la zone à explorer. L'image se construit progressivement point par point. L'acquisition des images étant lente, il est difficile de suivre des variations rapides d'activité et le rapport signal sur bruit est faible.

### Ondes focalisées



50 images/sec



*Échographie conventionnelle : faible rapport signal/bruit.*

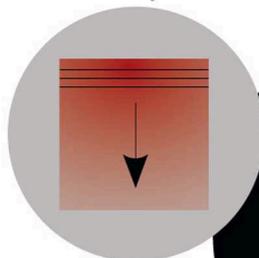
Le rapport signal sur bruit détermine la qualité de l'image.

C'est le rapport entre le signal d'intérêt (celui des globules rouges) et le bruit de fond, non significatif, lié aux limites de la technique.

Plus le rapport est élevé, plus la technique est précise.

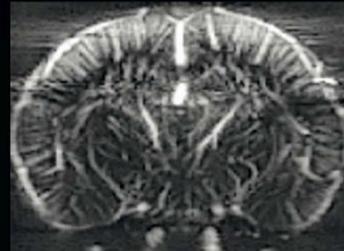
*Échographies du cerveau d'un rat*

### Ondes planes



5000 images/sec

*Échographie ultrarapide fUS : très bon rapport signal/bruit.*



## L'échographie "fUS" - 2011

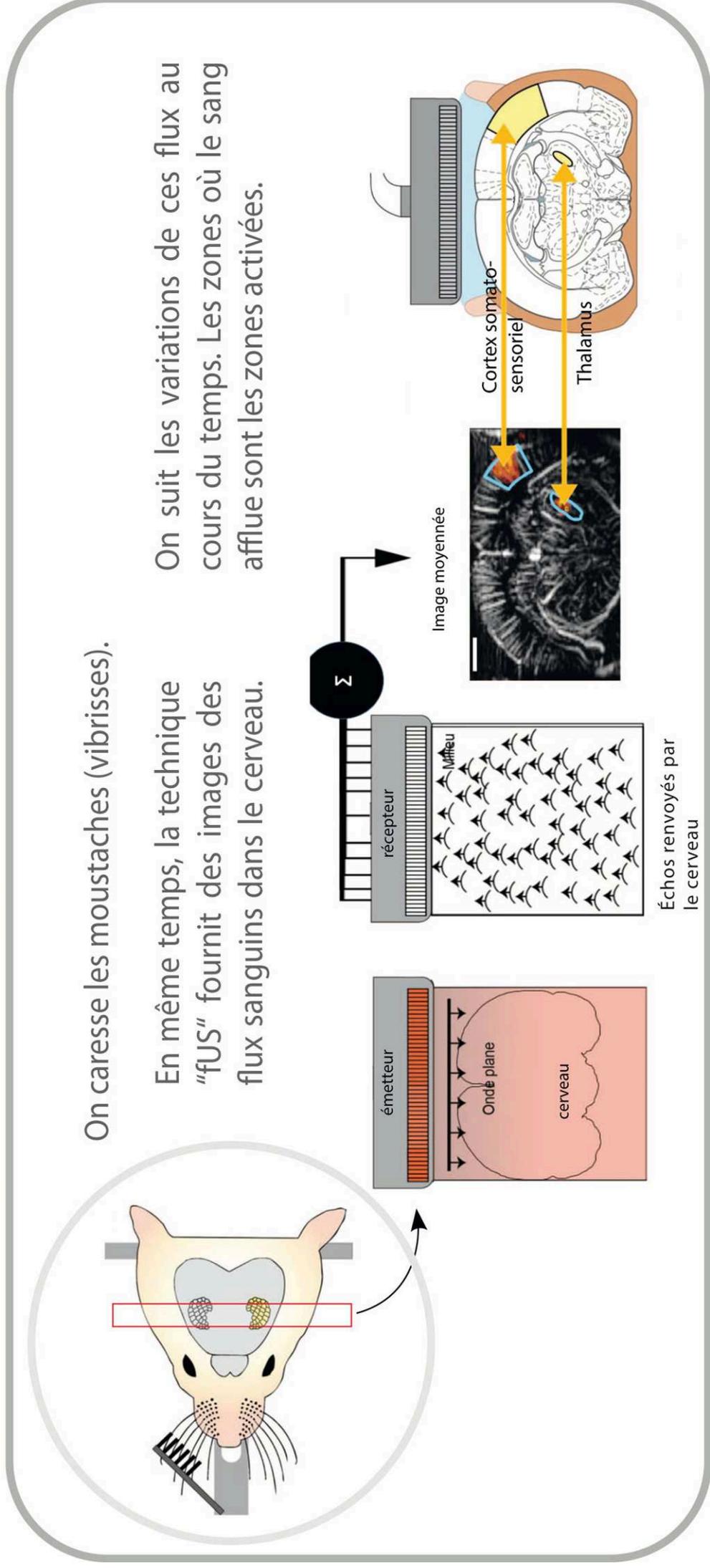
En utilisant des ondes non focalisées (ondes planes), l'image de la zone explorée se construit d'un seul coup. Le nombre d'images obtenues chaque seconde étant 100 fois plus grand, les images peuvent être moyennées en des temps records : leur rendu est plus net (rapport signal sur bruit meilleur). Cela permet de tirer parti de la résolution spatiale intrinsèque des ultrasons utilisés, jusqu'à 100µm !

L'échographie "fUS" ne permet pas encore de voir l'activité du cerveau humain adulte mais elle a été utilisée chez le rat pour repérer les zones du cerveau activées lors d'une stimulation de ses moustaches.

**La révolution de l'imagerie "fUS" ouvre de nouvelles perspectives d'études jusqu'alors inaccessibles : permettrait-elle de voir le cerveau apprendre ?**

# L'activité du cerveau d'un rat en temps réel

L'imagerie UltraSonore ultrarapide "fUS" est une technique adaptée au suivi des variations soudaines d'activité dans le cerveau. En 2011, l'équipe de l'INSERM qui a développé cet outil obtient des images de la propagation d'une crise d'épilepsie dans le cerveau d'un rat, ainsi qu'une carte des zones cérébrales activées lorsqu'on lui caresse les moustaches.

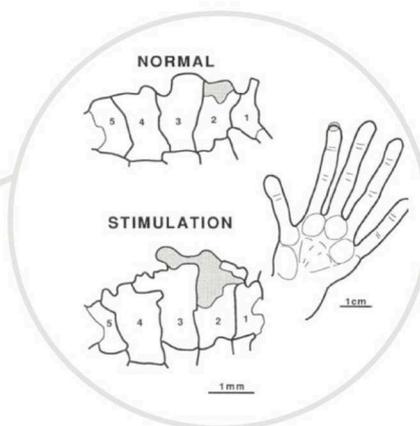


# Vers l'étude de l'apprentissage ?

Des aires cérébrales spécifiques sont cartographiées par les neuroscientifiques. Ils ont montré qu'elles se réorganisaient avec l'apprentissage. Cette plasticité cérébrale pourrait être suivie en temps réel à l'aide de l'imagerie ultrasonore "fUS".

*Cartographies cérébrales de la zone correspondant aux doigts dans le cortex somatosensoriel d'un singe, avant et après un entraînement intensif de l'index (zones grisées).*

© Jenkins et al, 1990

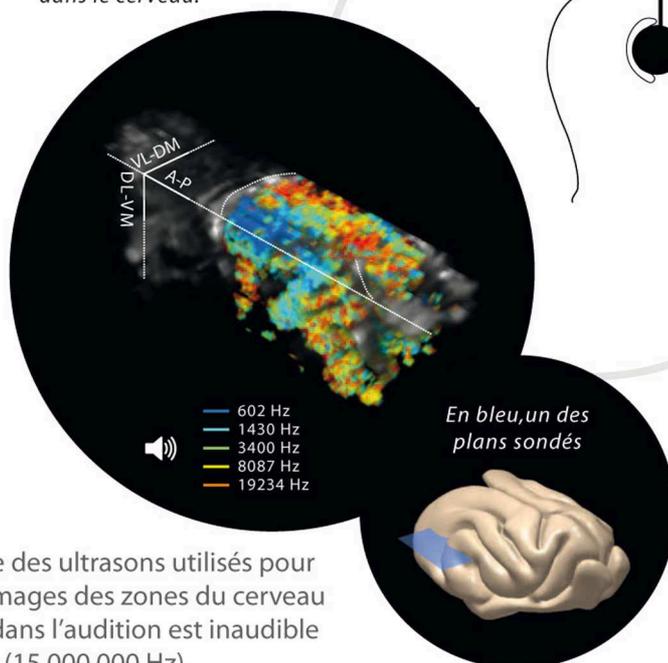


## Voir la plasticité cérébrale en temps réel ?

Au laboratoire des systèmes perceptifs (LSP), des furets sont entraînés à faire la différence entre deux sons, un seul conduisant à l'obtention d'une récompense. Pendant que le furet apprend à réaliser la tâche, des changements de cartographie se produisent en "temps réel" dans le cortex auditif. Une expérience actuellement en cours a pour objectif de les suivre en images.

*En entendant des sons aigus (rouge) ou graves (bleus), des zones différentes du cerveau s'activent.*

*Cette "carte des fréquences" (tonotopie) participe au codage de l'information auditive dans le cerveau.*



*En bleu, un des plans sondés*

La fréquence des ultrasons utilisés pour obtenir les images des zones du cerveau impliquées dans l'audition est inaudible pour le furet (15 000 000 Hz).

Le furet possède des aires cérébrales communes avec les humains et entend les mêmes fréquences (20 à 20000Hz environ). La surface de son cerveau étant plus grande que celle des souris ou des rats de laboratoires, il est plus facile de cartographier les aires cérébrales.

# Des cartes cérébrales

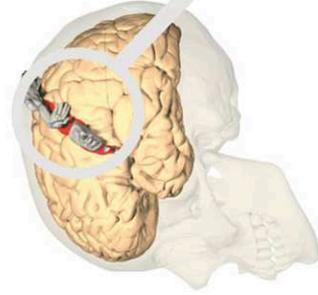
Des parties de notre corps sont représentées dans le cortex cérébral. Les neuroscientifiques en établissent des cartes détaillées (les "topies").

Le suffixe "topie" provient de la racine grecque "topos" qui signifie "lieu".

La **rétinotopie** est une carte du cortex visuel représentant chaque point de la rétine.

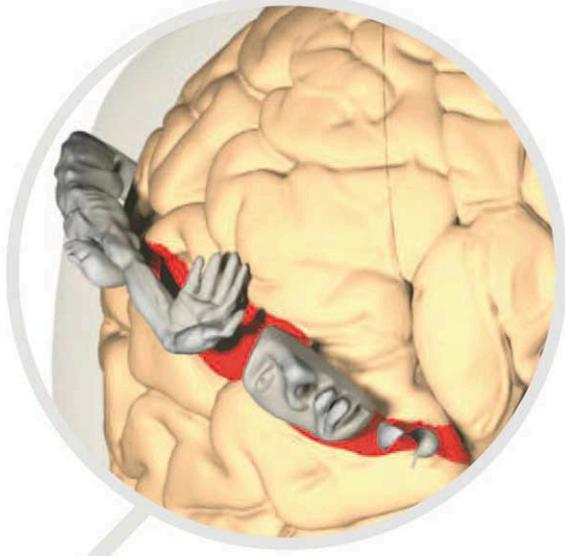
La **tonotopie** est une carte du cortex auditif représentant les zones de neurones qui réagissent à des fréquences sonores différentes.

La **somatotopie** est une carte du cortex somatosensoriel représentant chaque zone de la surface de notre corps.



*représentation schématique de la somatotopie : l'homonculus, en gris sur fond rouge.*

© Polygon, Wikimedia Commons

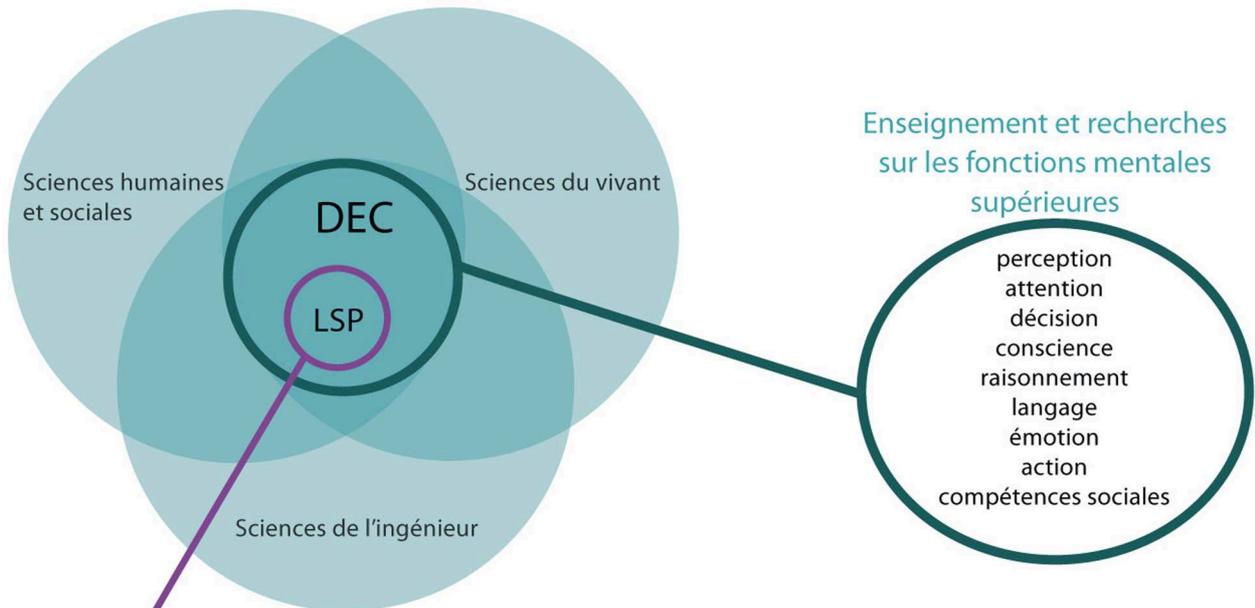


Un chatouillement de l'index provoque une augmentation de l'activité dans la zone du cerveau liée à l'index.

La stimulation électrique d'une zone bien précise du cortex somatosensoriel évoque des sensations fantômes dans la région du corps correspondante.

# Laboratoire des Systèmes Perceptifs

Le LSP est une unité de recherche (CNRS UMR 8248) du Département d'Études Cognitives (DEC) situé à l'École Normale Supérieure de Paris. Les chercheurs du LSP étudient les mécanismes sous-jacents de notre perception du monde avec un accent sur la vision et l'audition.



L'équipe audition du LSP s'attèle à comprendre comment, à partir de l'onde sonore qui vient frapper nos tympanes, nous arrivons à faire sens du langage, de la musique ou des stimuli naturels.



Pour y répondre, le laboratoire utilise une approche « multiéchelle » et des outils issus de plusieurs disciplines.

