

UE Méthodes d'investigation en recherche : modèles intégrés

Techniques utilisées
dans les **corrélations**
anatomo-cliniques (CAC)

...Etude des **fonctions**
cognitives

Monica TOBA
MCF UFR Médecine UPJV

PLAN

- 1. Fonctions cognitives – concepts
- 2. Méthodes d'analyse des fonctions cognitives
- 3. Corrélations anatomo-cliniques
 - Anatomie
 - Fonctions
- TD

Les fonctions cognitives

Niveaux d'étude ds les neurosciences cognitives : comportemental, **cognitif**, neuronal

Les fonctions cognitives

- Etude de la **cognition** (ensemble d'activités mentales qui portent sur des connaissances → acquisition, stockage, transformation, utilisation)
- Termes : cognition, activité cognitive, **fonctions cognitives**, système de traitement de l'information
- Participe à la constitution du **secteur des sciences cognitives** (disciplines : intelligence artificielle, linguistique, neurosciences, philosophie de l'esprit)

Les fonctions cognitives

La démarche dans l'étude des fonctions cognitives :

- Faire des **inférences** sur les activités mentales, à partir des observations
- Construire des **modèles explicatifs** (expliquer les processus mentaux en lien avec les comportements observés)
- Tester des **prédictions** issues des modèles

5

La modularité du système cognitif

- Arguments + : études de neuropsychologie (effet des lésions sur les fonctions cognitives) → existence des sous-systèmes indépendants

- **Changement de paradigme :**

Système cognitif 'sériel' → Fonctionnement cognitif fondé sur des 'traitements parallèles'

Modularité → Existence des réseaux qui permettent la mise en œuvre d'une activité (activations/ inhibitions liées aux connexions)

Quelles méthodes d'analyse des fonctions cognitives et CAC ?

7

Méthodes

- La **méthode expérimentale** → **Expériences** → question de la **validité écologique** : possibilité de transférer les résultats de situations artificielles à des situations naturelles
- **Tests cliniques en pathologie**

8

Méthodes

- La **méthode expérimentale** → question de la **validité écologique** : possibilité de transférer les résultats de situations artificielles à des situations naturelles

Paradigmes typiques :

Ex : La **chronométrie mentale** (temps de réalisation des activités mentales)

- Temps de réponse = expression mesurable d'un temps de traitement interne (requis pour effectuer la tâche)
- Nombre de réponses correctes

9

Méthodes : Les apports de la neuroimagerie

- On ne voit pas le cerveau en train de fonctionner, on **infère** ce fonctionnement à partir d'indicateurs physio (trait statistique complexe) **Ex: choix d'un seuil statistique**

10

La neuroimagerie permet l'étude de l'anatomie et de l'organisation fonctionnelle cérébrale → CAC

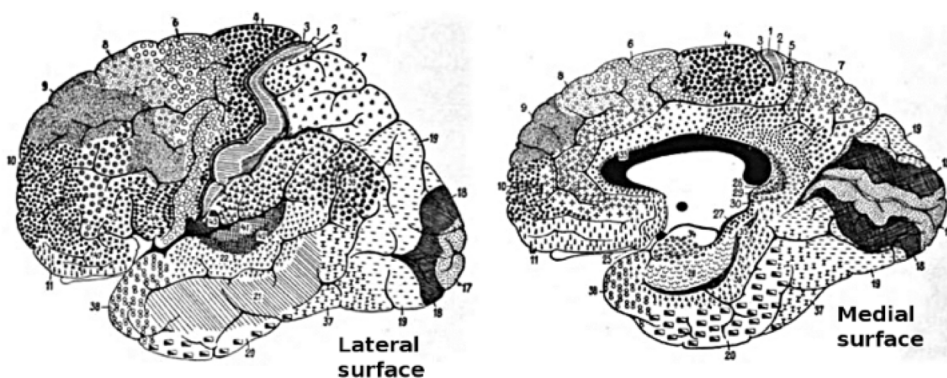
The brain was not always recognized as the mind's home.

Brain region	Related function
Amygdala	Emotion
Basal ganglia	Movement, reward
Brain stem	Survival
Cerebellum	Motor function
Cerebral cortex	Thought, planning
Hippocampus	Memory
Hypothalamus	Regulates body function
Reticular formation	Sleep and arousal
Thalamus	Sensory gateway

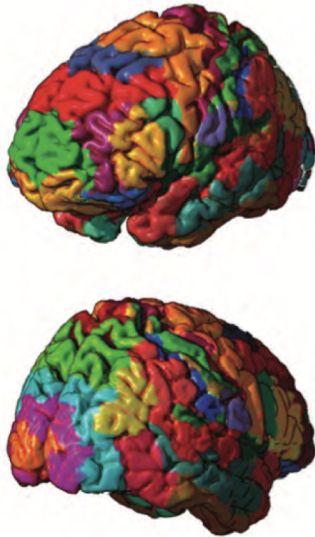
ANATOMIE

- Etude de la SG
 - Etude de la SB
- Cartographie cérébrale, parcellisation

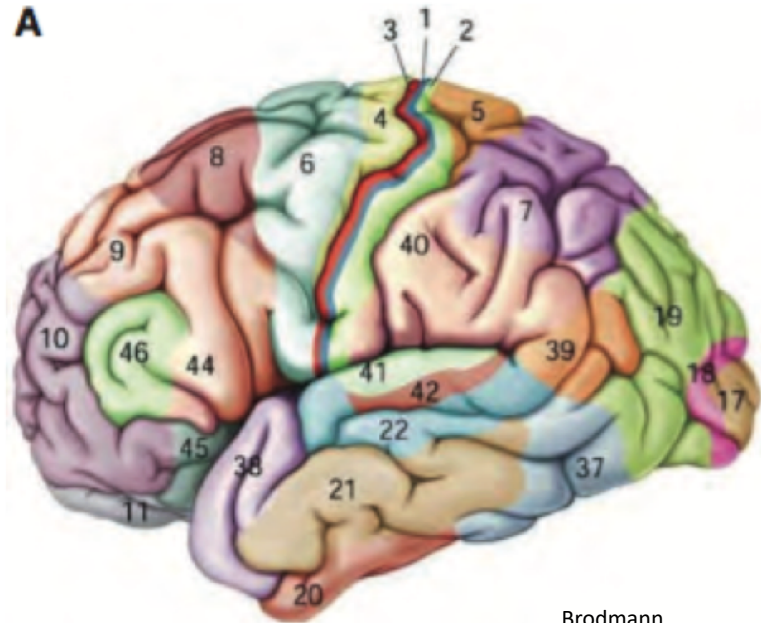
Cytoarchitectonie



Cytoarchitectonie A



fMRI



Brodmann

Cytoarchitectonie

Cytoarchitecture du cortex cérébral adulte

- Structure laminaire (mise en évidence par différentes colorations)
- La plupart des aires = 6 couches superposées (numérotées de la surface externe vers la profondeur du cortex)

Une meilleure carte du cerveau dévoilée

Par lefigaro.fr avec AFP | Mis à jour le 20/07/2016 à 19:11 / Publié le 20/07/2016 à 19:07

> LE FIGARO PREMIUM
1 mois d'essai offert

3 commentaires



Une équipe de neurologues, d'ingénieurs et de spécialistes en informatique a annoncé avoir établi une nouvelle cartographie du cerveau humain, dont le degré de précision est inédit.

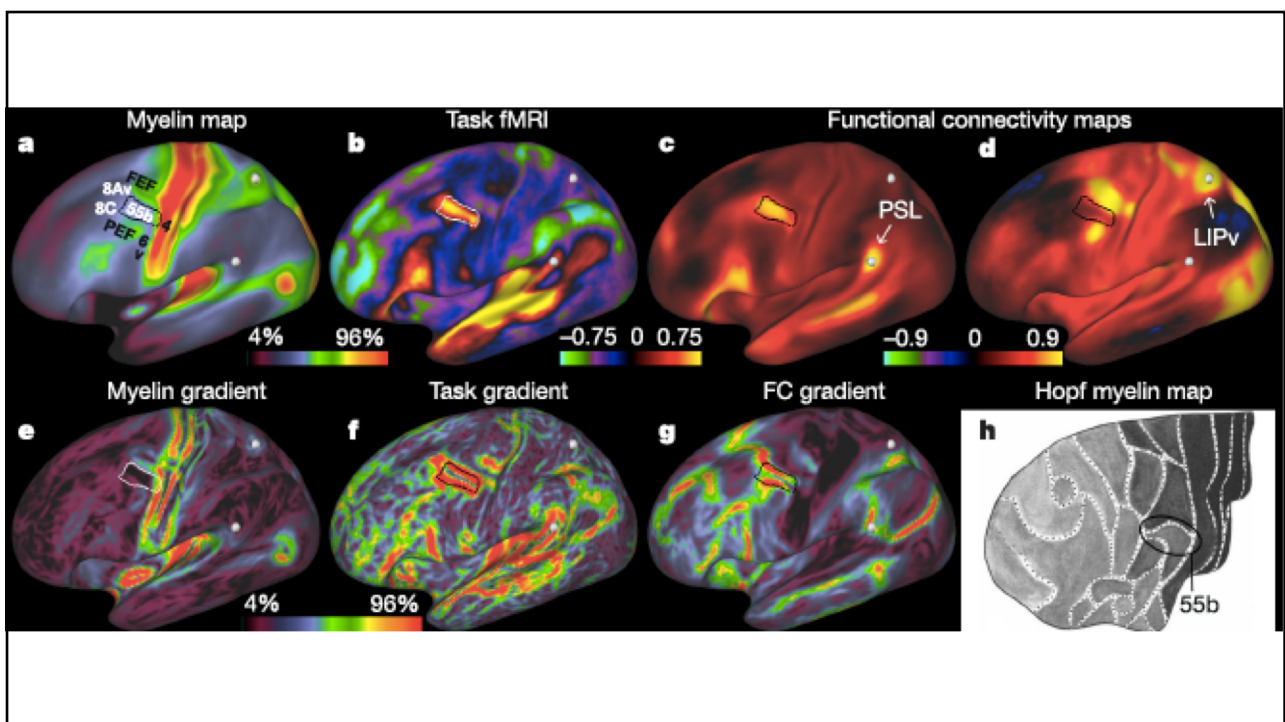
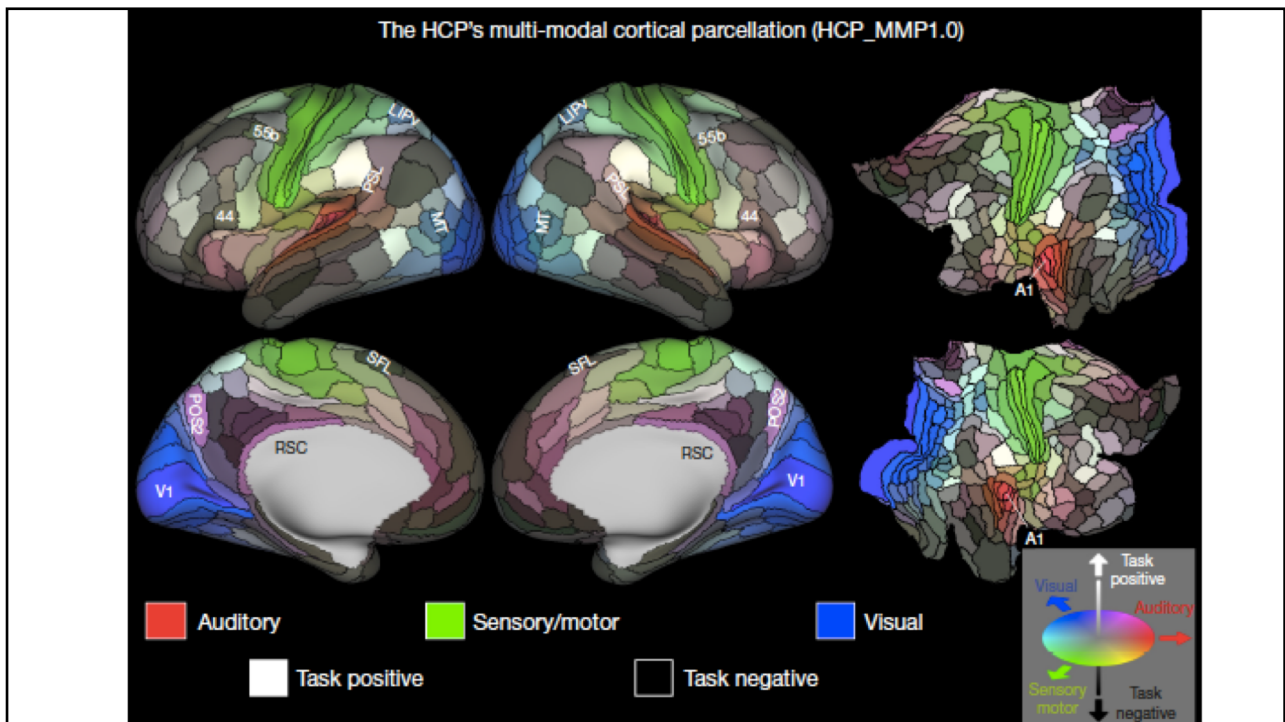
Les chercheurs, dont les travaux sont publiés aujourd'hui dans la revue scientifique *Nature*, ont cartographié 180 régions distinctes du manteau extérieur ou cortex, soit plus du double de celles déjà connues. "Ces nouvelles connaissances (...) devraient permettre d'expliquer comment notre cortex a évolué et le rôle de certaines zones", a commenté Bruce Cuthbert, directeur de l'Institut américain de la santé mentale, qui a cofinancé les recherches. Cette découverte pourrait contribuer à rendre encore plus précise la chirurgie du cerveau, a-t-il souligné.

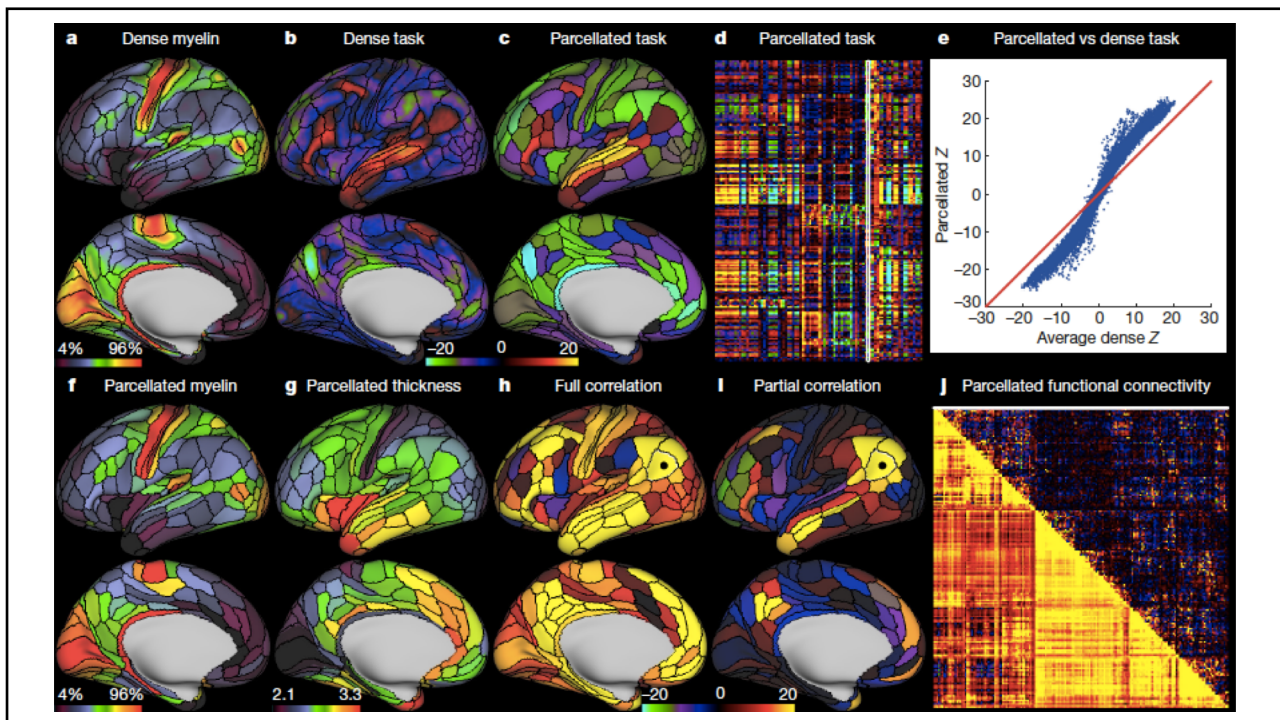
ARTICLE

doi:10.1038/nature18933

A multi-modal parcellation of human cerebral cortex

Matthew F. Glasser¹, Timothy S. Coalson^{1*}, Emma C. Robinson^{2,3*}, Carl D. Hacker^{4*}, John Harwell¹, Essa Yacoub⁵, Kamil Ugurbil⁵, Jesper Andersson², Christian F. Beckmann^{6,7}, Mark Jenkinson², Stephen M. Smith² & David C. Van Essen¹



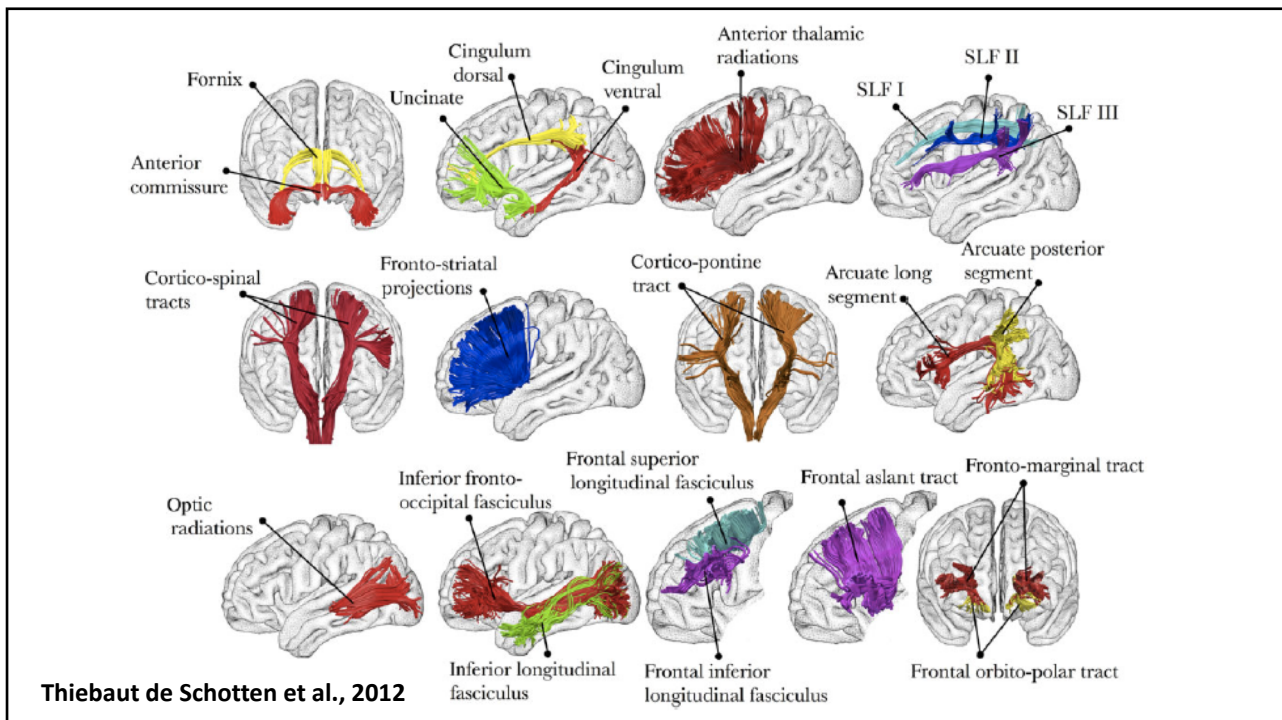


Quel rôle de la
substance
blanche ?

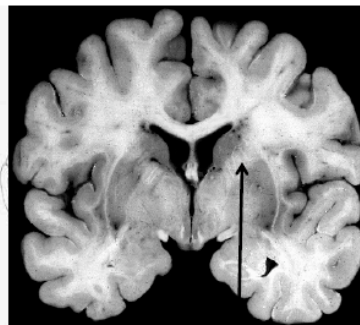
→IRM de
diffusion

→Tractographie





■ Fibres de projection (couronne rayonnante)



Capsule interne

Méthodes des CAC : FONCTION

L'étude de l'organisation fonctionnelle cérébrale Méthodes des CAC

Comment étudier les CAC ? Causalité et corrélation...

Qq exemples :

- Comportement : Études psychophysiques (tâche spécifique : appui bouton, pointage, recherche visuelle etc)
- Enregistrements intracrâniens (électrodes)
- EEG
- Etudes lésionnelles
- Neuroimagerie
- Neurostimulation

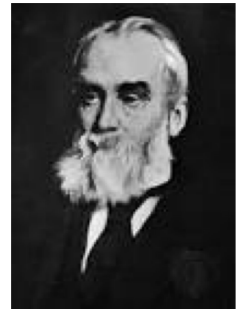
26

L'étude de l'organisation fonctionnelle cérébrale

Observations cliniques de John Hughlings Jackson (1835-1911)

Le cortex moteur comporte une représentation complète (carte) de la musculature du corps

- les mouvements convulsifs qui accompagnent certaines formes de crises épileptiques suivent un parcours systématique d'une région du corps à une autre
- crises somato-motrices qui n'intéressent qu'une partie limitée du corps (peuvent débiter au niveau d'un doigt, s'étendre à toute la main, avant-bras → bras → épaule → face)



27

L'existence des représentations motrices au niveau cortical

28

L'étude de l'organisation fonctionnelle cérébrale

Etude de l'organisation fonctionnelle du cortex moteur primaire et du cortex sensoriel primaire



Observations cliniques de Wilder Penfield, MNI, 1930

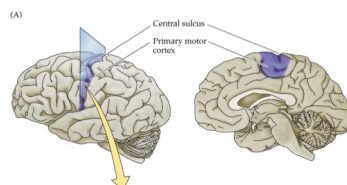
- Utilise la technique de C. Sherrington (**stimulation électrique focale** du cortex → cartes classiques de l'organisation du cortex moteur chez les grands singes)
- Stimule électriquement la surface du cortex moteur chez plus de 400 patients lors d'interventions neurochirurgicales

L'étude de l'organisation fonctionnelle cérébrale

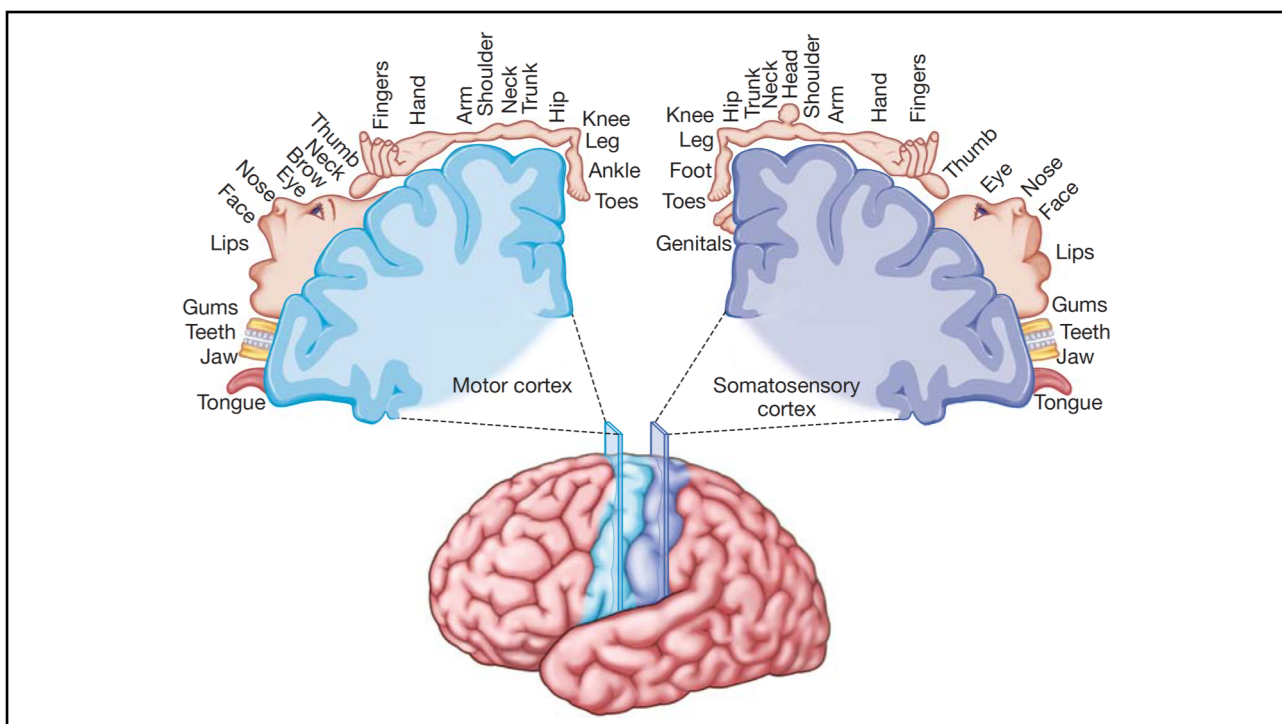
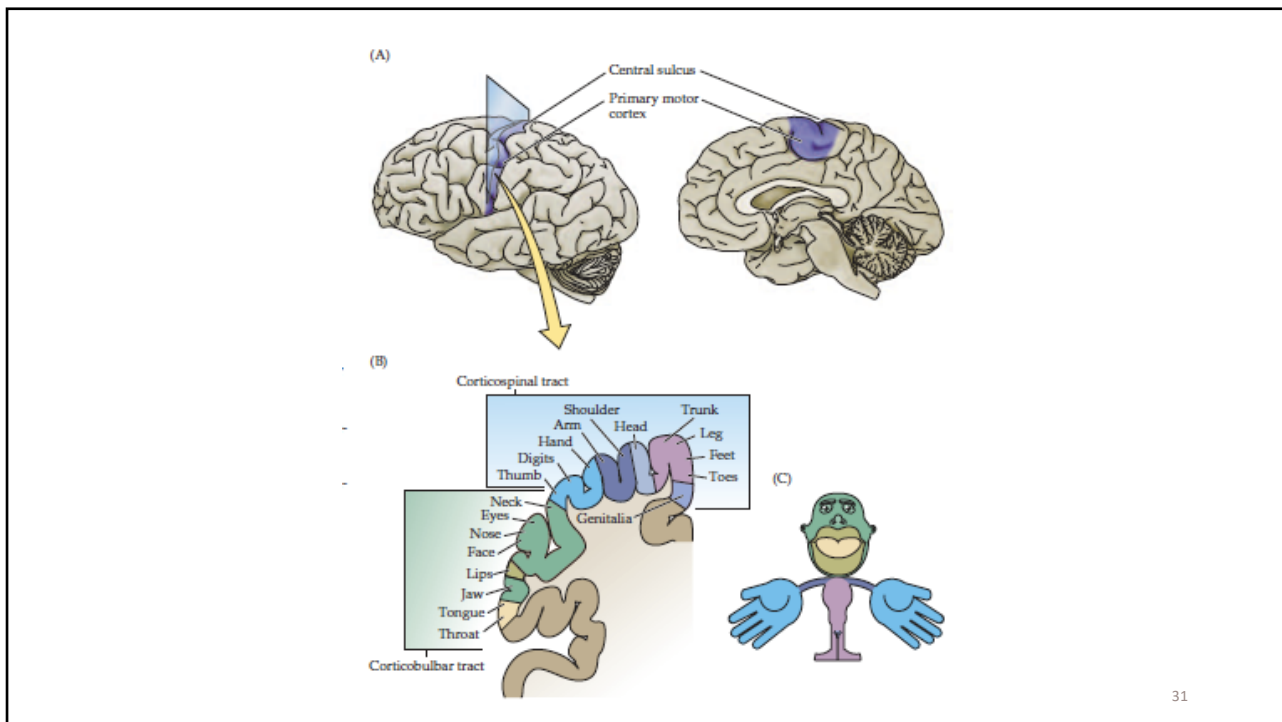
Observations cliniques de Wilder Penfield

→ rapporte l'emplacement des contractions musculaires obtenues à l'endroit stimulé
→ **carte des représentations des muscles sur le gyrus précentral**

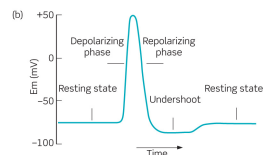
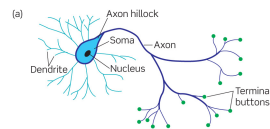
→ le cortex moteur humain contient une **carte topographique** de la musculature controlatérale du corps



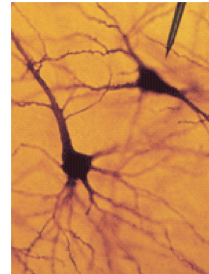
30



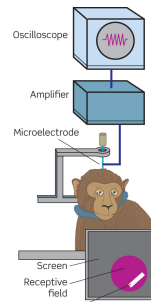
Enregistrements intracrâniens



Neurone et
potentiel d'action



Neurone et microélectrode (V1)

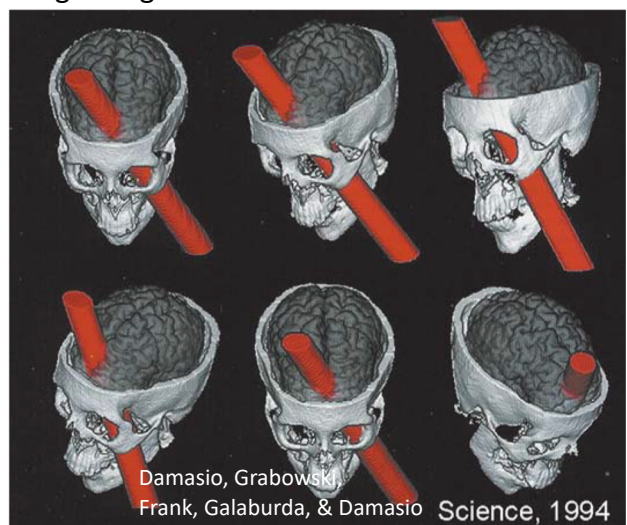


Equipement nécessaire pour
les enregistrements

33

L'étude de l'organisation fonctionnelle cérébrale

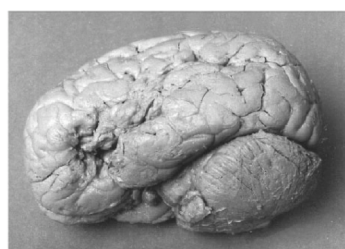
Gage was "no longer Gage"



Damasio, Grabowski,
Frank, Galaburda, & Damasio Science, 1994

Recent studies of patients with similar injuries reveal that this brain region is particularly concerned with social phenomena, such as following social norms, understanding what other people are thinking, and feeling emotionally connected to others. People with damage to this region do not typically have problems with memory or general knowledge, but they often have profound disturbances in their ability to get along with others.

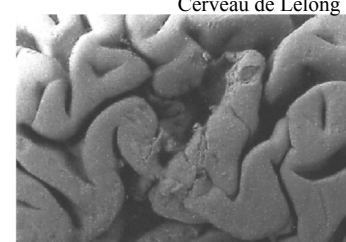
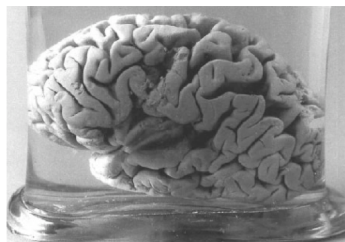
Etudes post-mortem des patients cérébrolésés



Cerveau de Leborgne



Cerveau de Lelong



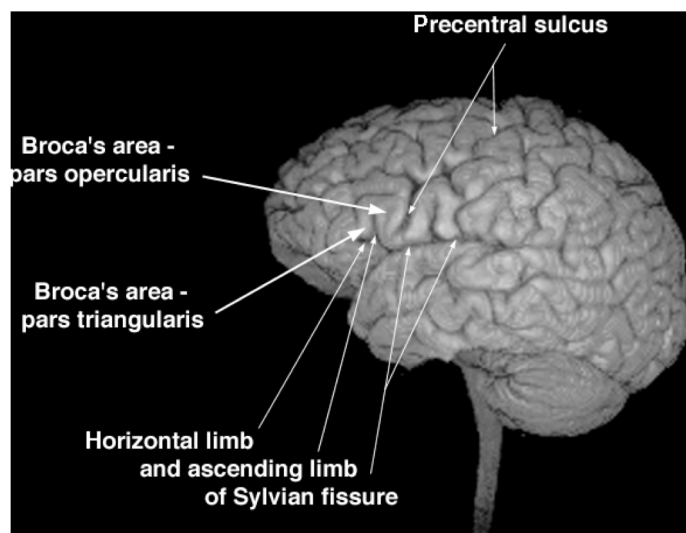
→ Quel lien entre cerveau et cognition ?

Dronkers et al 2007

L'aire de Broca

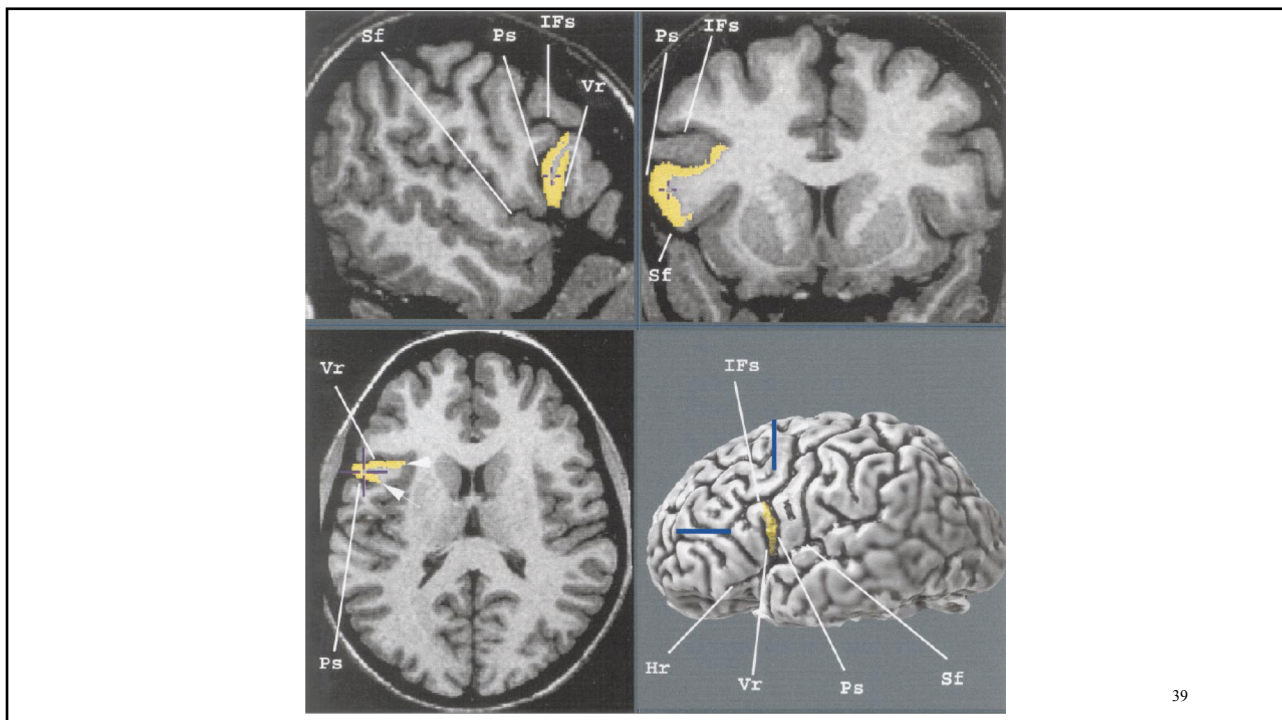
37

Etudes post-mortem des patients cérébrolésés



Dronkers et al 2007

38



39

Etudes post-mortem des patients cérébrolésés

→ Mais avènement des méthodes de neuroimagerie qui permettent de visualiser *in vivo* les structures anatomiques + les lésions associées à des dysfonctionnements neurologiques

Exemples : TEP et IRM

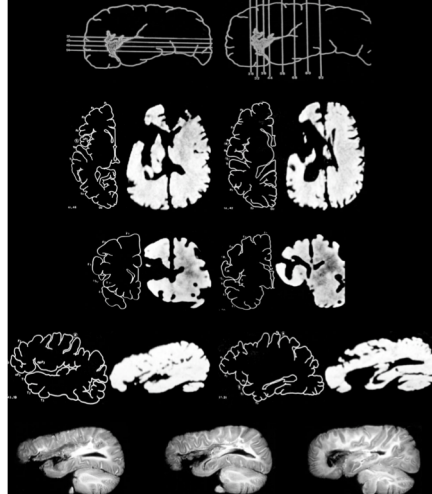
→ étudier le DB + métabolisme cérébral

→ étudier les variations régionales de l'activité cérébrale qui accompagnent la réalisation de tâches cognitives chez l'homme + l'adaptation fonctionnelle en cas de lésions cérébrales

40

Etudes post-mortem des patients cérébrolésés

Leborgne – CT, 1st radiographic scans of Tan → medial extension of the lesion



Dejerine's diagrams

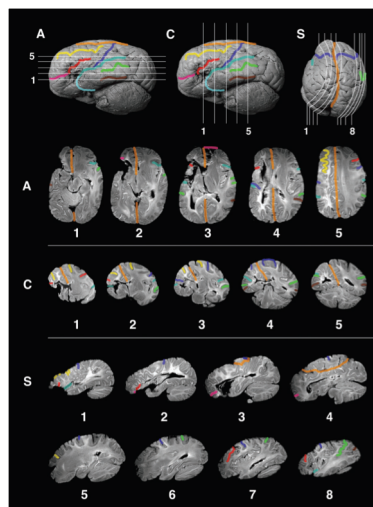
MRI slices: GM & WM

Dronkers et al 2007

41

Etudes post-mortem des patients cérébrolésés

Cerveau de Leborgne - IRM

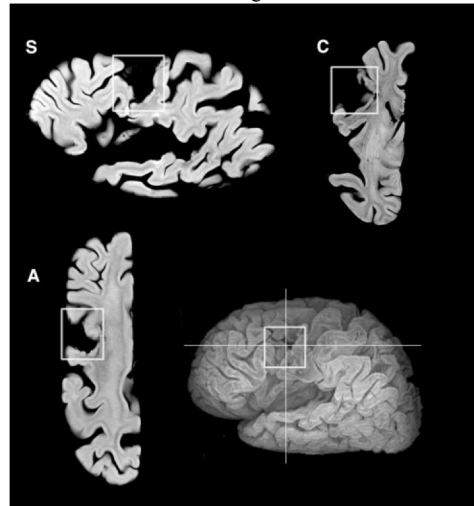


Dronkers et al 2007

42

Etudes post-mortem des patients cérébrolésés

Cerveau de Lelong - IRM



Dronkers et al 2007

43

Utilisation de la neuroimagerie

Démarche :

Se poser clairement une question clinique/ de recherche et s'enquérir de la technique qui apparaît la plus appropriée pour y répondre

1. Imagerie anatomique
2. Imagerie fonctionnelle

44

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

M – magnétique (aimant)

R – onde de radiofréquence induite

I – le signal recueilli permet de reconstruire une image

→ **Méthode non-invasive**

→ **Répétitions possibles**

Reconstruction 3D

Voxels (taille 1 mm³) → Image/ Volume → décrire l'activité dans une partie de tissu ayant ces dimensions

Un voxel = milliers de neurones

Aimant

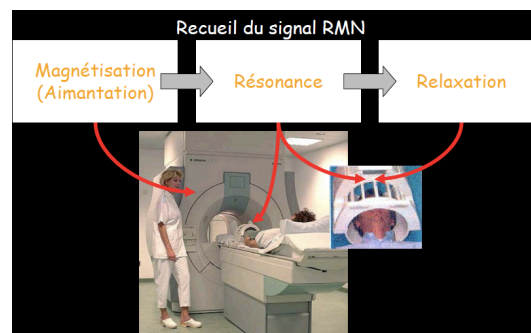
Champ magnétique de 1,5 Tesla

champ magnétique de la terre = 50 microT

45

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

→ Le sujet est placé au sein d'un champ magnétique intense et homogène qui induit l'orientation cohérente des protons des atomes d'hydrogène du cerveau



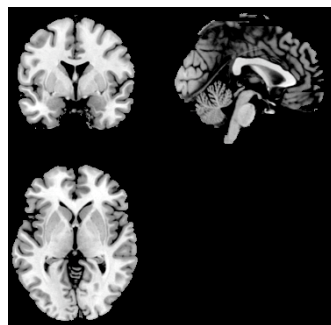
→ Des impulsions d'ondes électromagnétiques modifient temporairement l'orientation (résonance) ; le retour des protons à leur position de repos (phase de relaxation) s'accompagne de l'émission de signaux énergétiques variables en fonction de la structure à laquelle ils appartiennent

46

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

→ Plusieurs modes d'acquisition qui font ressortir différemment les tissus cérébraux ; Ex : images pondérées en T1 et en T2

→ Très bonne résolution spatiale (mm) → reconstruction des images dans les 3 plans de l'espace



T1 – 3 plans

T2

47

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

→ Les fonctions cognitives engendrent des variations locales de la circulation sanguine (couplage : activité électrique des neurones – le débit de sang – la consommation d'énergie)

→ permet de cartographier l'activité mentale sans injection de produit

→ **Méthode IRMf – BOLD** (Blood Oxygen Level Dependent) : basée sur l'observation en temps réel des variations d'oxygénation sanguine locale



**Bruce Rosen Massachusetts
General Hospital Boston**

48

L'IRMf

Bases neurophysiologiques du signal

Avantages :

→ Marqueur endogène de l'activité synaptique → variations de concentration suivis en continu et en temps réel

→ Technique inoffensive (pas d'injection, pas de substance toxique)

Le traceur de l'IRMf - BOLD (dHb) = traceur intravasculaire (veines) → le signal BOLD provient des vaisseaux veineux, non des tissus cérébraux

49

L'IRMf

Bases neurophysiologiques du signal

Magnétisation

Application d'un champ magnétique statique



Imagerie BOLD :

→ Certains matériaux sont paramagnétiques = placés dans un champ magnétique, ils modifient l'intensité du champ (en leur sein et proche voisinage)

→ Ex : déoxyhémoglobine (pas d'oxygène, le fer isolé)

→ Matériaux diamagnétiques = l'eau, l'oxyhémoglobine

50

L'IRMf

Bases neurophysiologiques du signal

Le débit de sang n'est pas observable directement → enregistrement à l'aide des traceurs paramagnétiques → résolution temporelle conditionnée par l'inertie de la réponse vasculaire (centaine de ms)

51

L'IRMf

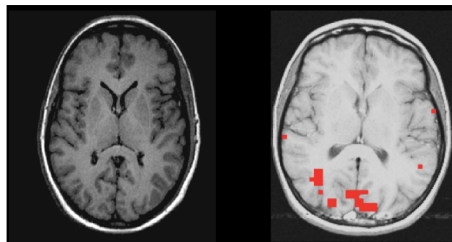
Protocoles expérimentaux

Objectif :

→ Mettre en évidence l'activité cérébrale liée à une fonction cognitive
Ex. : activité d'une aire spécifique, localiser des aires impliquées dans la réalisation d'un processus

Comment isoler l'activité liée au processus d'intérêt ?

→ Méthode : protocoles expérimentaux (condition expérimentales, tâche, condition contrôle, déroulement temporel du protocole etc.)



52

L'IRM Méthodes d'analyse

La soustraction cognitive

On soustrait l'activité cérébrale liée à la condition de contrôle de celle mesurée dans la condition expérimentale

→ Choix de la condition contrôle : crucial et difficile

→ L'activité cérébrale dépend de l'activité des réseaux intégrés ; les variations de DSC observées dans une région donnée dépendent de l'interaction entre la tâche, la population, le matériel et les conditions d'examen

53

L'IRMf Protocoles expérimentaux

La soustraction cognitive

Difficulté générale = Isoler l'activité liée au processus d'intérêt → Contrainte du choix des conditions expérimentales

Toutes stimulations expérimentales égales sauf en ce qui concerne les stimulations qui concernent le processus d'intérêt

Situation Test → implique le processus d'intérêt

Situation Contrôle → n'implique pas le processus d'intérêt

Hypothèse :

Différence d'activité cérébrale TEST – CONTRÔLE est liée au seul processus d'intérêt

54

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

- on induit de manière non-invasive et locale des courants électriques ds des régions corticales → modulation de leur niveau d'activité de façon variable (selon la fréquence, le no d'impulsions, les intervalles et la durée de stimulation utilisés)

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

- inhiber ou stimuler l'activité locale
- effets à distance sur les régions cérébrales (par les connections anatomiques – rôle de l'efficacité et du signe de ces connections)