



HAL
open science

L'imagerie cérébrale néonatale

François Rousseau, Olivier Commowick, Julien Jomier, Nicolas Passat,
Fabrice Wallois

► **To cite this version:**

François Rousseau, Olivier Commowick, Julien Jomier, Nicolas Passat, Fabrice Wallois. L'imagerie cérébrale néonatale. Le corps en images. Les nouvelles technologies d'imagerie pour la sante, pp.146-159, inPress. hal-03295913

HAL Id: hal-03295913

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03295913>

Submitted on 19 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'IMAGERIE CÉRÉBRALE NÉONATALE

par François Rousseau, Olivier Commowick, Julien Jomier, Nicolas Passat et Fabrice Wallois

Depuis plus d'un siècle, les progrès de la physique, puis de l'électronique et de l'informatique ont révolutionné la médecine, en permettant d'observer les organes internes du corps humain sans recours à la chirurgie. L'imagerie médicale s'est notamment fortement intéressée à l'étude du cerveau humain. Les dernières décennies ont vu l'émergence d'une imagerie cérébrale dédiée au nouveau-né, outil désormais indispensable à la médecine néonatale, mais qui induit de multiples défis.

1 Contexte

Le développement du système nerveux central humain commence *in utero* et se poursuit jusqu'à la fin de l'adolescence. Le processus de maturation cérébrale est un processus spatio-temporel menant à une organisation complexe faisant intervenir de nombreuses étapes, telles que la migration des neurones, la formation des synapses ou encore la formation de la gaine de myéline des axones. Une altération du développement cérébral survenant à ce stade précoce peut être un facteur critique pour les étapes successives de l'apprentissage psychomoteur et cognitif de l'enfant.

De ce point de vue développemental, il apparaît ainsi que la prématurité – une naissance avant la 33^e semaine de grossesse, qui concerne en France

ENCART - QUE VOIT-ON DANS UNE IRM ?

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'observer l'intégralité d'un volume 3D de manière non-invasive et non-irradiante. Elle repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire. En pratique, les noyaux d'hydrogène, notamment présents dans l'eau composant les tissus, initialement maintenus à l'équilibre par un champ magnétique puissant, subissent une « stimulation » ponctuelle, puis reviennent progressivement à l'équilibre en générant eux-mêmes un signal magnétique dont les propriétés peuvent être captées. Ces propriétés (temps de relaxation, par exemple) permettent de produire différentes modalités d'IRM, et d'observer ainsi des tissus spécifiques. Chez le nouveau-né, les modalités IRM les plus couramment utilisées sont employées pour observer les tissus composés de substances blanche et grise, à la recherche de lésions ou d'atrophies, ou encore pour caractériser d'éventuels accidents vasculaires. Le cerveau d'un nouveau-né est plus petit que celui d'un adulte ; il est également difficile de lui faire subir un examen long. Dans ces conditions, les images IRM produites sont souvent de faible résolution, anisotropes et d'une qualité moindre que des IRM de patients adultes, ce qui requiert des traitements spécifiques.

65 000 enfants chaque année – est un événement majeur dans le processus de la maturation du cerveau. Des études à long terme (telles que les études Epipage 1 et 2 menées par l'Inserm) sur le devenir des enfants nés prématurément ont clairement démontré que la majorité de ces enfants peuvent présenter des déficits moteurs, cognitifs et comportementaux importants.

D'autres altérations du développement, telles que la réponse du cerveau à une lésion dans le cas de l'encéphalopathie néonatale (inflammation du cerveau du nouveau-né), sont des causes de handicap chez l'enfant. La paralysie cérébrale, résultant de lésions irréversibles survenues sur le cerveau du fœtus ou du nourrisson, est la déficience motrice la plus courante chez l'enfant, touchant 125 000 personnes en France.

La nature des altérations qui sous-tendent ces résultats neuro-musculo-squelettiques défavorables est mal connue. Dans ce contexte, la prise en charge précoce représente un véritable enjeu de santé publique, afin d'améliorer le développement des nouveau-nés atteints. Ces dernières années, les soins intensifs néonataux ont connu des progrès considérables, améliorant ainsi la survie des enfants nés très prématurément. Cependant, le développement de stratégies de soins adaptés à chaque enfant demeure un enjeu médical majeur. Il y a ainsi une nécessité de poser un diagnostic précoce et

précis en se basant notamment sur l'histoire clinique ou la neuro-imagerie. Plus généralement, l'étude du développement cérébral périnatal est essentielle pour une meilleure compréhension des altérations conduisant à des troubles moteurs et cognitifs.

Les progrès considérables réalisés en acquisition d'images médicales, mais également pour l'analyse et le traitement de ces données ont permis de nombreuses avancées dans la compréhension de la maturation cérébrale aux stades précoces du développement. L'enjeu est de visualiser les différentes étapes du développement des structures cérébrales, d'un point de vue anatomique, comme d'un point de vue fonctionnel. Dans ce contexte, la neuro-imagerie a pour but de permettre un diagnostic précoce et précis, mais également d'estimer des biomarqueurs permettant la prédiction du développement de l'enfant.

Dans cet article, nous abordons trois modalités de neuro-imagerie: l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour l'imagerie anatomique, l'électro-encéphalographie (EEG) et la spectroscopie infrarouge pour l'imagerie fonctionnelle. Plus précisément, certains résultats présentés ici sont issus du projet MAIA financé par l'Agence Nationale de la Recherche.

2 Imagerie anatomique

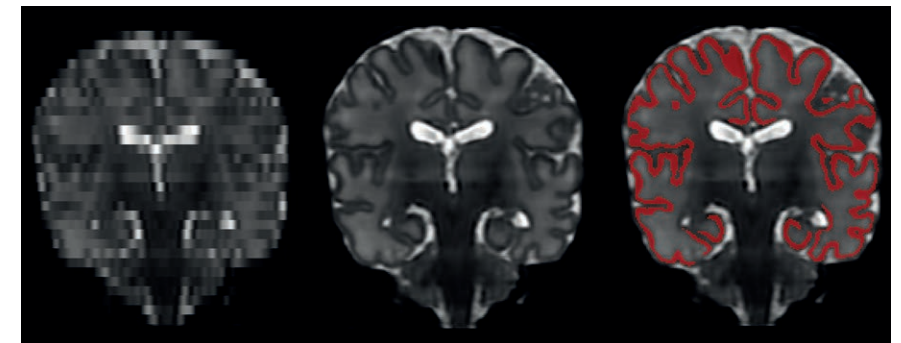
L'anatomie du cerveau néonatal est une première source précieuse d'information. Elle renseigne quantitativement et qualitativement sur les différents tissus, leur stade de développement et les éventuelles lésions qui les affectent. La modalité d'imagerie privilégiée pour une telle étude anatomique est l'IRM (encart), qui fournit une vision tridimensionnelle du cerveau du nouveau-né.

Super-résolution et segmentation

Une image IRM du cerveau fournit une cartographie tridimensionnelle du volume intracrânien. L'analyse d'une telle image par un médecin est néanmoins complexe. Prenons, par exemple, le cas du cortex cérébral, dont les caractéristiques morphologiques (comme son épaisseur) constituent des biomarqueurs de développement. Le cortex est « visible » à l'œil nu

dans des coupes bidimensionnelles de l'IRM (figure 1). Néanmoins, il est extrêmement difficile de décider de manière exacte quels voxels de l'image appartiennent au cortex. Cette tâche de détermination d'une région d'intérêt est couramment appelée « segmentation ». Dans le cas de l'imagerie néonatale, elle est d'autant plus difficile à réaliser que les voxels sont non seulement gros (l'image est alors dite de faible résolution), mais aussi anisotropes, c'est-à-dire que les dimensions du voxel ne sont pas homogènes dans les trois dimensions de l'espace. L'une des principales conséquences de la basse résolution et de l'anisotropie est l'effet de volume partiel: un voxel peut être localisé en partie à l'intérieur et à l'extérieur du cortex. Une tâche complémentaire au processus de segmentation est donc nécessaire: la « reconstruction super-résolution », qui vise à reconstruire à partir de l'image IRM initiale une image plus fine (et isotrope), dont l'analyse se trouve ainsi simplifiée.

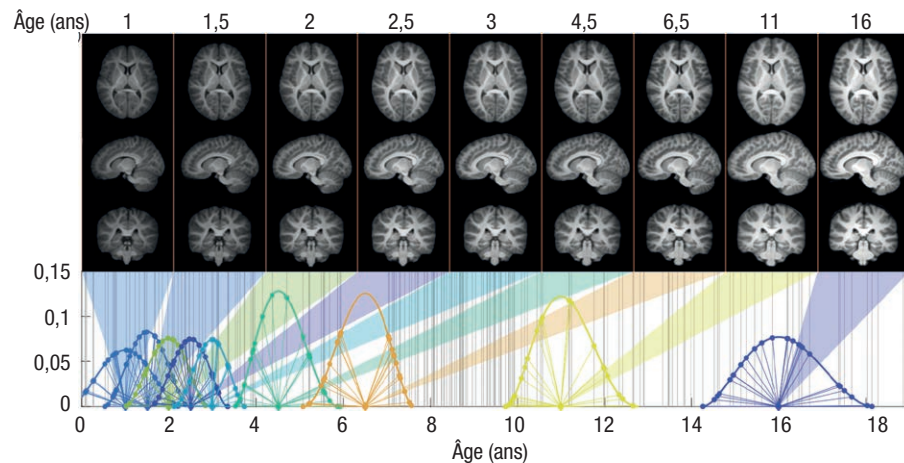
Les problèmes de segmentation et de reconstruction super-résolution n'ont pas nécessairement une solution unique. Plus généralement, ce sont souvent des problèmes dits « mal posés ». Une manière de lever cet obstacle consiste à s'appuyer sur des mécanismes d'apprentissage, comme c'est généralement le cas dans les approches d'apprentissage artificiel (*machine learning*), ou plus récemment d'apprentissage profond (*deep learning*), qui visent à reproduire sur une donnée inconnue un résultat de traitement



1. Exemple de reconstruction haute résolution (au milieu) et segmentation (à droite) conjointe d'image IRM anatomique à partir de données cliniques basse résolution (à gauche).

(reconstruction et/ou segmentation) connu pour un ensemble suffisamment grand et similaire d'images de même nature.

Une méthode développée récemment pour résoudre ce problème dans le cadre d'images IRM néonatales (SegSRGAN), repose sur une famille particulière de réseaux de neurones introduite en *deep learning*, appelés « réseaux générateurs antagonistes » (ou GAN pour *generative adversarial networks*). Plus précisément, deux réseaux de neurones sont mis en concurrence, dans un schéma de théorie des jeux. Le premier réseau, appelé « générateur », vise à construire des résultats les plus proches possibles de ceux de la base d'apprentissage. Le second réseau, appelé « discriminateur », a pour but de différencier les vraies données de la base d'apprentissage de ceux générés par le premier réseau. Les deux réseaux apprennent donc parallèlement : à mesure que le discriminateur progresse, le générateur, qui construit les segmentations et les reconstructions haute-résolution, doit devenir de plus



2. Atlas longitudinal issu d'une population d'enfants âgés de 0 à 18 ans. La ligne du bas montre les fonctions de poids utilisées pour chaque âge : chaque colonne est l'atlas à un âge donné par la pointe du cône coloré ; les courbes de la couleur de chaque cône représentent le poids attribué à chaque donnée d'entrée en fonction de leur âge (points sur la courbe). Les lignes du haut montrent l'atlas à divers âges respectivement dans les plans axial, sagittal et coronal. Les âges des sujets utilisés pour la construction d'atlas sont indiqués sur la ligne poids. Les intensités sont plus faibles à des âges plus jeunes (cf. encart).

en plus performant pour le prendre en défaut. Cette architecture GAN, une fois entraînée sur une base d'apprentissage (en l'occurrence des images IRM disponibles en basse et haute résolutions, et munies de segmentations) est ainsi capable de traiter des images IRM néonatales issues d'acquisition en routine clinique. L'une des spécificités de cette méthode est de traiter les deux problèmes de reconstruction super-résolution et de segmentation conjointement, alors qu'ils sont souvent abordés séparément (figure 1).

Création d'atlas

Les informations anatomiques disponibles dans les images IRM peuvent être utilisées pour de nombreuses tâches, comme la quantification du volume de structures cérébrales. Une telle quantification peut s'avérer utile pour savoir si un enfant présente ou non des anomalies lors de son développement. Pour cela, il est souvent crucial de connaître l'évolution dite « normale » du cerveau lors de l'enfance, période où celui-ci subit des changements très importants : maturation, croissance et repliement du cortex, etc. Toutefois, cette évolution est encore mal connue, de même que les mécanismes biologiques qui la sous-tendent.

Un moyen d'étudier cette évolution consiste à utiliser de grandes bases de données d'images anatomiques d'enfants, chacune ayant été acquise à un âge donné et fournissant alors un « point » individuel de la trajectoire d'évolution du cerveau. Ces informations dites « cross-sectionnelles » peuvent alors être regroupées afin de déduire statistiquement l'évolution temporelle d'une population ainsi que la segmentation de certaines de ses structures anatomiques. Ce regroupement d'informations d'imagerie est appelé « atlas ». Il est en pratique constitué d'une image moyenne à chaque âge d'intérêt et d'informations associées, telles que la segmentation de structures ou encore des propriétés tissulaires.

De prime abord, la constitution de tels atlas peut sembler simple ; pourtant, il s'agit d'une tâche complexe, pas complètement résolue, *a fortiori* dans le cas où les données d'entrée correspondent à des âges différents et où le but est de construire un atlas spatio-temporel. Une catégorie de méthodes permettant de relever ce défi repose sur trois étapes distinctes, dont les deux dernières sont itérées jusqu'à stabilisation de l'atlas (convergence de l'algorithme). La première étape consiste à définir l'importance de chaque image dans l'atlas à construire, autrement dit : l'âge du sujet correspondant à l'image est-il proche de l'âge de l'atlas que l'on souhaite

construire? Cela se fait *via* la définition d'une fonction de pondération qui peut être adaptée pour construire, par exemple, une suite d'atlas à différents âges et ainsi voir l'évolution anatomique en fonction de l'âge.

La seconde étape consiste alors à déformer chacune des images d'entrée vers la version courante de l'atlas. On appelle cette étape un « recalage non-linéaire ». Ce recalage est un défi exploré depuis de nombreuses années dans le domaine du traitement d'images, mais encore complexifié par les différences de taille et d'aspect des cerveaux d'enfants. Un recalage robuste a été proposé, prenant en compte ces caractéristiques. Enfin, la troisième étape consiste à corriger l'atlas, afin qu'il soit représentatif de la population et ne ressemble pas simplement au sujet de référence utilisé dans la seconde étape. Pour cela, l'inverse de la transformation moyenne des images vers la référence courante est appliqué à l'image moyenne créée.

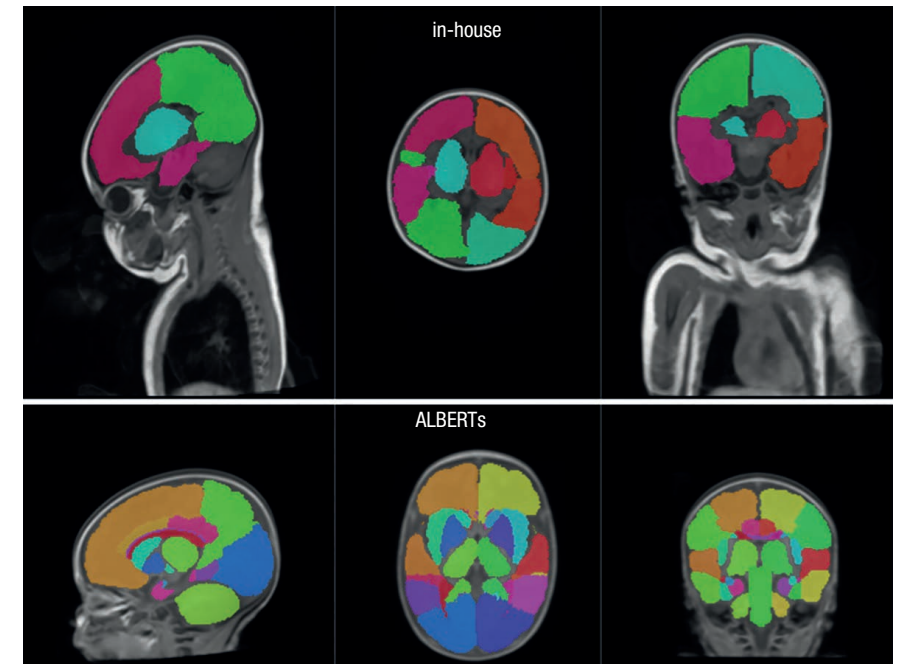
Ainsi, il est possible d'obtenir un atlas spatio-temporel d'une population d'enfants caractérisant son évolution et sa forme moyenne à tout âge (figure 2). Cet atlas peut être enrichi de segmentations moyennes (figure 3) permettant alors de segmenter, *via* un nouveau recalage, un cerveau d'un nouveau sujet. De ces atlas peuvent alors découler de nombreuses études montrant l'évolution normale de structures cérébrales ou les changements de cette évolution liés, notamment, à la prématurité.

3 Imagerie fonctionnelle

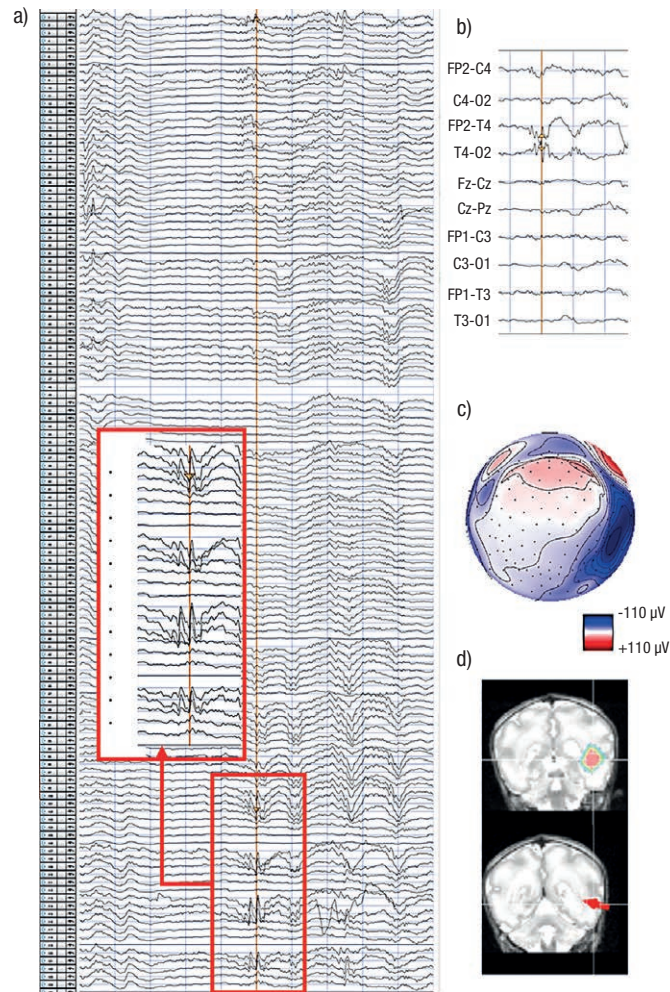
L'imagerie électro-optique du cerveau du nouveau-né prématuré et à terme

L'imagerie électro-optique associe deux modalités d'imagerie complémentaires : l'imagerie électrique de sources cérébrales par électroencéphalographie (EEG) haute densité et l'imagerie par diffusion optique par spectroscopie dans le proche infrarouge en haute résolution. Alors que l'imagerie électrique présente une haute résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde, l'imagerie optique présente une très bonne résolution spatiale, qui peut atteindre celle de l'IRM. La combinaison des deux modalités présente donc un intérêt évident. De même, alors que l'imagerie électrique reflète directement (en quelques millisecondes) des interactions neuronales et concerne une large population de neurones synchronisés

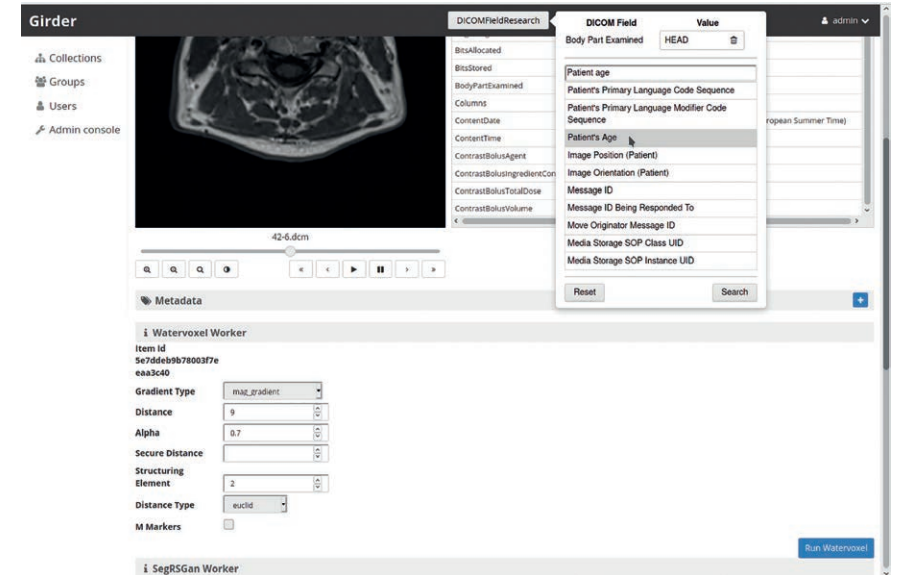
(figure 4), l'imagerie optique dépend de la réponse hémodynamique aux activations neuronales, ce qui peut prendre quelques secondes. En effet, toute activation neuronale est associée à une augmentation des besoins énergétiques, dont une partie au moins est apportée par l'oxygène. La spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS) permet de mesurer les modifications hémodynamiques d'apport en oxygène, secondaire à une activation neuronale (figure 6).



3. Atlas de segmentation des régions principales du cerveau de très jeunes enfants créés par l'algorithme décrit précédemment. En haut : atlas construit avec des segmentations manuelles des principaux lobes du cerveau. En bas : segmentation plus précise en structures corticales et sous-corticales à partir de données de la cohorte ALBERT (37 sujets nouveau-nés étudiés à l'Imperial College London, pour lesquels les structures cérébrales ont été segmentées manuellement par des anatomistes). Ces deux atlas permettent l'évaluation, pour de nouveaux sujets, de la volumétrie de zones plus ou moins larges du cerveau des enfants.



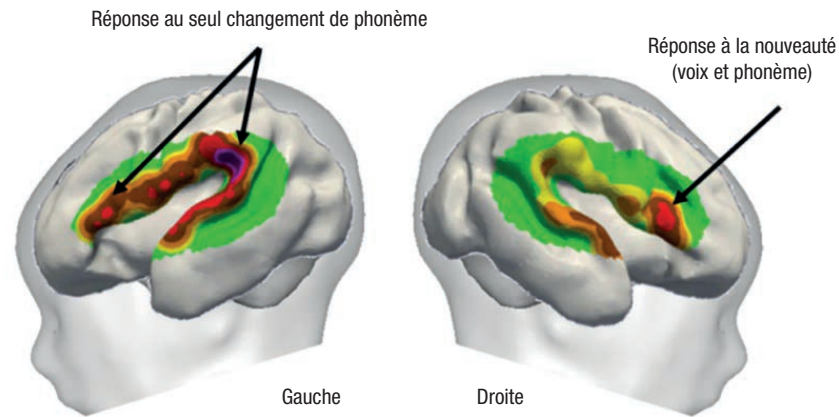
4. Exemple d'activités cérébrales enregistrées en EEG Haute Résolution chez un prématuré de 30 semaines d'âge gestationnel. Cette image montre l'expression EEG d'un générateur d'activité cérébrale spontanée (cerclée en rouge) dont la localisation de la source est précisée dans l'encart D. En B, la même activité telle qu'elle apparaît en EEG basse résolution. En C, la représentation des champs électriques de surface. La richesse des informations produites par l'EEG est rapidement visible quand l'on compare les données visuelles en EEG Haute Résolution (A) et basse Résolution (B). L'EEG Haute Résolution permet, par ailleurs, de localiser la source de cette activité en combinant l'EEG Haute Résolution à l'IRM.



5. Client Internet de la solution de gestion de données Girder permettant la recherche dans la base par mots-clés, la prévisualisation et le post-traitement des données.

Pour simplifier, l'imagerie électrique permet de savoir quand et comment les réseaux sont sollicités, alors que l'imagerie optique aide à localiser ces réponses et ces interactions. Les deux techniques d'imagerie sont non invasives et requièrent dix minutes pour la mise en place d'un filet comportant des capteurs sur le crâne des enfants. Pour obtenir des images hautement définies et résolues, il faut installer 60 à 120 capteurs EEG (figure 7) selon l'âge des prématurés, et 60 capteurs d'imagerie optique. Par ailleurs, ces deux techniques nécessitent des modèles électriques et optiques de propagation des électrons et des photons, ce qui suppose de connaître les caractéristiques électriques et optiques des différents tissus constituant la tête des enfants (peau, os, liquide cébrospinal, substance grise et blanche).

Pour cela, des techniques de segmentation et de modélisation probabiliste de la tête des prématurés doivent être mises en œuvre, afin de pouvoir localiser les sources électriques et optiques des activités neuronales primaires et secondaires. Le problème de la localisation de sources dans



6. Cartographie en Imagerie optique par NIRS des régions cérébrales activées en réponse à des phonèmes. Le changement de phonèmes BA vs GA entraîne une augmentation de l'activité cérébrale dans les régions temporales et frontales. La réponse aux changements de voix ne concerne que la région frontale inférieure droite.

ces deux modalités nécessite la résolution de problèmes inverses, tant en optique qu'en électrique. Le problème inverse revient à trouver un sous-marin à partir d'un signal qu'il émet depuis le fond de l'eau mesuré à la surface de la mer. Pour cela, plus le nombre de capteurs est important, plus la précision est élevée.

Outre la localisation de source, l'augmentation du nombre de capteurs en EEG permet de rentrer dans le monde de la haute résolution chez le nouveau-né prématuré. Du fait de la position essentiellement radiale des champs électriques générés par une population de neurones synchronisés, ces champs électriques ne sont captés que par un nombre restreint d'électrodes en haute résolution et ne sont pas visualisés par les montages classiques utilisés en réanimation. Cela ouvre de nouvelles perspectives, d'une part, sur le plan clinique avec l'identification de nouveaux neurobiomarqueurs potentiellement prédictifs de pathologies neurodéveloppementales et, d'autre part, sur le développement neuronal normal avec l'identification de nouveaux neurobiomarqueurs du neurodéveloppement normal. Ainsi, il devient possible d'identifier de nouvelles dynamiques du développement spontané des réseaux neuronaux, mais aussi du développement de certaines

fonctions primaires sensorielles et supérieures cognitives en réponse à des stimuli appropriés. Par ailleurs, l'EEG haute résolution permet d'établir des cartographies dynamiques des interactions neuronales entre sites proches et distants, ouvrant la voie à l'étude de la mise en place de la connectivité fonctionnelle au cours du développement.

Gestion de données

Une problématique que l'on retrouve à différents niveaux de la recherche clinique est la gestion de données. Ces dernières années ont vu une croissance du nombre de données générées dans le cadre des projets mis en œuvre, et ce, pour de multiples raisons: meilleur suivi des patients, meilleure coordination des équipes, mais aussi pour répondre au besoin des chercheurs (analyses croisées, besoin de nombreuses données pour les algorithmes d'apprentissage). Avec l'essor des nouvelles technologies, les données sont de plus en plus volumineuses et plus hétérogènes. Cette nouvelle volumétrie rend impossible le stockage sur ordinateur personnel de ces données de manière hiérarchique.



7. Image d'un enfant né prématuré de 32 semaines d'âge gestationnel avec son casque EEG Haute Résolution permettant de disposer rapidement 128 capteurs EEG sur la tête des nouveau-nés prématurés.

Des solutions de gestion ont vu récemment le jour, permettant de centraliser les données sur un serveur et de les rendre disponibles aux différents acteurs (cf. article Dojat). Elles doivent permettre au plus grand nombre (praticiens, chercheurs, patients...) d'ajouter, de chercher, de prévisualiser, de télécharger et de traiter ces données tout en garantissant leur intégrité et en contrôlant l'accès à celles-ci. Par exemple, les données peuvent être anonymisées automatiquement pour les chercheurs. Une solution open source, Girder (figure 5), a notamment été développée pour permettre un accès Internet avec authentification sécurisée pour tous les acteurs, mais aussi un accès en ligne de commande en langage Python pour les chercheurs et leurs algorithmes. La solution a été paramétrée afin d'ordonner et d'exposer les données de manière intuitive pour les utilisateurs. Ainsi, une arborescence par patient, examen, série et données dérivées issues de post-traitement est disponible. Lors de leur ajout en base, les données sont automatiquement analysées pour extraire des mots-clés et permettre leur recherche ultérieurement. De plus, en fonction de certains critères, des algorithmes d'imagerie peuvent être automatiquement exécutés par le serveur sur les données nouvellement ajoutées pour automatiser un maximum les opérations.

3 Conclusion

Les approches développées pour l'analyse des images cérébrales néonatales, qu'elles soient issues de travaux initialement dédiés au cerveau adulte, ou qu'elles aient été spécifiquement conçues à l'intention des nouveau-nés, ont d'ores et déjà abouti à des progrès cliniques. Ces progrès s'expriment en premier lieu dans le cadre de la recherche clinique, en amont de la routine des services de néonatalogie. Ainsi, les outils numériques existants permettent au médecin de mieux comprendre et explorer les effets de la prématurité ou de certaines pathologies sur le développement cérébral, et ses effets à différents termes.

Dans ce cadre, les données d'imagerie cérébrale néonatale potentiellement disponibles sont d'une grande variété, et il existe encore de nombreuses autres techniques d'imagerie, telles que l'échographie, la magnétoen-

céphalographie..., qui sont autant de moyens alternatifs d'explorer le cerveau en développement des nouveau-nés. Cette richesse des modalités d'imagerie ouvre la voie au développement de méthodes d'analyse croisée, qui visent à tirer parti de la complémentarité des données anatomiques et fonctionnelles, afin de mieux poser un diagnostic ou prédire la survenue de séquelles pour anticiper la mise en place de traitements adaptés, passant ainsi du domaine de la recherche clinique à l'assistance numérique.

Face à ce scénario prometteur, de nombreux verrous restent néanmoins à lever. En premier lieu, la qualité des données est, par essence, incertaine et variable dans un contexte néonatal. Les données produites sont aussi souvent soumises à des contraintes spécifiques au traitement d'un patient, plutôt qu'à un protocole standardisé. Enfin, comme sur toutes données acquises sur des patients, l'information que l'on vise à extraire peut être biaisée par des facteurs pathologiques fluctuant d'un examen à un autre. En d'autres termes, là où la recherche en analyse d'images cérébrales s'appuie d'habitude sur des jeux de données de recherche, généralement « normalisés », la recherche en analyse d'images néonatales repose sur des données cliniques difficiles à gérer.

Afin de pallier ces difficultés, un effort substantiel a été réalisé au cours des dernières années, notamment au niveau national, pour développer des cohortes de données cliniques multicentriques, mais néanmoins soumises à des protocoles d'acquisition communs (EPIRMEX, LyTONEPAL...).

L'analyse du développement cérébral, pensée principalement dans un contexte néonatal peut et doit aussi être pensée dans sa globalité, non seulement après la naissance, mais aussi avant. Dans ce contexte, l'imagerie fœtale, notamment réalisée en IRM, ainsi que le développement de méthodes d'analyse dédiées, constitue un domaine de recherche récent mais porteur, qui pourrait permettre d'imaginer un futur où le développement cérébral pourrait faire l'objet d'un suivi depuis sa genèse jusqu'à son terme.