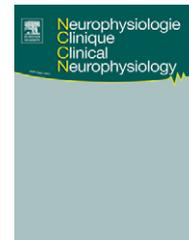




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com/en



MISE AU POINT/REVIEW

Neurophysiologie clinique : développement cérébral du nourrisson et imagerie par résonance magnétique

Brain development of infant and MRI by diffusion tensor imaging

J. Dubois ^{a,*,b,c}, G. Dehaene-Lambertz ^{a,b,c}, J.-F. Mangin ^{c,d}, D. Le Bihan ^{c,e},
P.S. Hüppi ^{f,g}, L. Hertz-Pannier ^{c,h,i,j}

^a Unité U992 (neuroimagerie cognitive), Inserm-CEA, NeuroSpin, bâtiment 145, point Courrier 156, 91190 Gif-sur-Yvette, France

^b Université Paris-11, 91405 Orsay, France

^c IFR49, NeuroSpin, 91190 Gif-sur-Yvette, France

^d Laboratoire LNAO (neuroimagerie assistée par ordinateur), CEA, NeuroSpin, 91190 Gif-sur-Yvette, France

^e Laboratoire LRMN (imagerie et spectroscopie), CEA, NeuroSpin, 91190 Gif-sur-Yvette, France

^f Département de pédiatrie, hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève, Suisse

^g Département de neurologie, hôpital pédiatrique, université médicale de Harvard, Boston MA 02115, États-Unis

^h Laboratoire LBIOM (recherche biomédicale), CEA, NeuroSpin, 91190 Gif-sur-Yvette, France

ⁱ Unité U663 (épilepsies pédiatriques et plasticité cérébrale), Inserm, 75015 Paris, France

^j Université Paris-5, 75270 Paris, France

Reçu le 25 juillet 2011 ; accepté le 2 août 2011

MOTS CLÉS

Développement cérébral ;
Maturation ;
Sillons du cortex ;
Faisceaux de fibres de matière blanche ;
Nouveau-né prématuré ;
Nourrisson ;
IRM ;
Imagerie du tenseur de diffusion (DTI) ;
Asymétries inter-hémisphériques ;

Résumé Pour comprendre comment le cerveau de l'homme lui a permis de développer des capacités spécifiques et pour appréhender la complexité de certaines pathologies du développement, il est essentiel d'étudier comment le cerveau se développe et devient fonctionnel. Grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), il est aujourd'hui possible d'imager le cerveau immature du bébé de façon non invasive et d'envisager les corrélations fines entre développement anatomique du cerveau et acquisition précoce des fonctions cognitives, à condition d'utiliser des méthodologies dédiées pour l'acquisition et les post-traitements d'images car la taille des structures cérébrales et le contraste des images sont très différents en comparaison du cerveau adulte, et car la durée d'examen est une contrainte majeure. Deux études récentes ont permis d'étudier le cerveau en développement avec une perspective nouvelle. La première, réalisée en IRM conventionnelle pondérée en T2, s'est focalisée sur les plissements des sillons du cortex chez le nouveau-né prématuré âgé de six à huit mois d'âge gestationnel. La seconde étude, réalisée en IRM du tenseur de diffusion (DTI), a permis d'évaluer l'organisation et la maturation des faisceaux de fibres de matière blanche chez le nourrisson sain âgé de un à quatre mois. Chaque étude a permis de mettre en évidence des différences

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jessica.dubois@centraliens.net (J. Dubois).

Potentiels évoqués
visuels (PEV)

KEYWORDS

Brain development;
Maturation;
Cortical sulci;
White matter fiber
bundles;
Preterm newborn;
Infant;
MRI;
Diffusion tensor
imaging (DTI);
Interhemispherical
asymmetries;
Visual event-related
potentials (VEP)

spatiotemporelles de maturation entre régions cérébrales, ainsi que des asymétries anatomiques précoces entre les deux hémisphères. Ces études soulignent le potentiel majeur de l'IRM pour étudier le développement du cerveau en regard des progrès considérables qu'un nourrisson réalise en quelques mois après la naissance aux niveaux sensorimoteur et cognitif.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Studying how the brain develops and becomes functional is important to understand how the man has been able to develop specific cognitive abilities, and to comprehend the complexity of some developmental pathologies. Thanks to magnetic resonance imaging (MRI), it is now possible to image the baby's immature brain and to consider subtle correlations between the brain anatomical development and the early acquisition of cognitive functions. Dedicated methodologies for image acquisition and post-treatment must then be used because the size of cerebral structures and the image contrast are very different in comparison with the adult brain, and because the examination length is a major constraint. Two recent studies have evaluated the developing brain under an original perspective. The first one has focused on cortical folding in preterm newborns, from 6 to 8 months of gestational age, assessed with T2-weighted conventional MRI. The second study has mapped the organization and maturation of white matter fiber bundles in 1- to 4-month-old healthy infants with diffusion tensor imaging (DTI). Both studies have enabled to highlight spatio-temporal differences in the brain regions' maturation, as well as early anatomical asymmetries between cerebral hemispheres. These studies emphasize the potential of MRI to evaluate brain development compared with the infant's psychomotor acquisitions after birth.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Diverses pathologies cérébrales résultent d'anomalies précoces au cours du développement et touchent une proportion importante d'individus, comme par exemple l'épilepsie (0,5% des naissances par an), le retard mental (1% des naissances par an) et la dyslexie (5% des naissances par an). Pour appréhender la complexité de ces pathologies et pour comprendre comment le cerveau de l'homme lui a permis de développer des capacités spécifiques, il est essentiel d'étudier comment le cerveau se développe tant au plan anatomique que fonctionnel. Les mécanismes sous-jacents sont multiples (neurogenèse et gliogenèse ; migration, différenciation et apoptose neuronales ; croissance, prolifération et élimination synaptiques, dendritiques et axonales ; myélinisation des fibres de matière blanche, etc.) et les changements cérébraux sont particulièrement intenses pendant les dernières semaines de grossesse et les premiers mois postnatals. Le périmètre crânien grandit ainsi en moyenne de 14cm au cours des deux premières années après la naissance, alors qu'il ne grandit par la suite que de 7 cm jusqu'à l'âge adulte. Le cerveau du bébé n'est pas un cerveau adulte en miniature : sa croissance est inhomogène puisque certaines régions, telles que les régions sensorielles, se développent précocement et très rapidement, alors que d'autres régions associatives, telles que les régions frontales, ont un développement plus retardé et prolongé jusqu'à la fin de l'adolescence, comme l'ont montré par exemple des études histologiques de la synaptogenèse et de l'élimination synaptique dans le cortex [32] ou encore des études par imagerie de la myélinisation de la matière blanche [43]. Par ailleurs, bien avant l'observation d'une spécialisation fonctionnelle hémisphérique, des asymétries anatomiques entre hémisphères cérébraux sont observées chez le fœtus et le nouveau-né [9]. En parallèle à cette évolution anatomique, les acquisitions psychomotrices et

cognitives sont progressivement observées chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant.

Saisir comment ces acquisitions se déroulent en regard de la maturation cérébrale requiert des études in vivo. Les investigations post-mortem sont intrinsèquement limitées car il est rare de pouvoir garantir la normalité des cerveaux étudiés et impossible d'établir des corrélations anatomo-fonctionnelles. Même si elles permettent de tester certaines hypothèses, les études chez l'animal sont insuffisantes compte tenu de la spécificité du cerveau humain. Or comprendre le développement normal est nécessaire pour étudier les pathologies du développement et pour juger de l'impact de perturbations comme une naissance prématurée, un retard de croissance intra-utérin, un accident vasculaire cérébral, etc.

Les techniques d'imagerie non invasives (imagerie par résonance magnétique IRM, électro-encéphalographie EEG, magnéto-encéphalographie MEG) présentent dans ce contexte un potentiel particulièrement important, puisqu'elles permettent la mise en relation de la maturation des structures cérébrales et l'émergence d'un nouveau comportement chez le nourrisson sain, ainsi qu'un suivi longitudinal des enfants à risque pour évaluer notamment la plasticité post-lésionnelle. Cependant, on se trouve confronté à de nombreuses difficultés pour faire de l'imagerie chez le bébé. En effet, contrairement au cerveau adulte qui se modifie relativement peu de 20 à 60 ans, le cerveau du nourrisson est en continuel changement, et il est par conséquent nécessaire d'établir des normes pour chaque âge. Ces méthodes sont très sensibles au mouvement, mais le sommeil d'un nourrisson ou la coopération d'un jeune enfant sont nécessairement limités et il ne serait pas éthique de sédaté un enfant sain uniquement dans une perspective de recherche. L'acquisition des données doit donc être brève et sans aucune gêne, particulièrement en IRM où le bruit de la machine doit être pris en considération. Sur le

plan des images IRM, la résolution spatiale doit être plus élevée que chez l'adulte vu la petite taille des structures. Enfin, du fait de l'imaturité des tissus (important contenu en eau, faible myélinisation de la matière blanche, finesse du crâne, ouverture des fontanelles, etc.), le contraste dans les images IRM, ainsi que les signaux EEG et MEG sont très différents de ce qui est obtenu chez l'enfant un peu plus âgé, et les outils de post-traitement mis en place pour le cerveau adulte ne sont par conséquent pas adaptés.

Grâce à diverses implémentations méthodologiques récentes au niveau des acquisitions IRM et des post-traitements d'images, nous avons mis en place deux études complémentaires visant à éclairer le développement anatomique du cerveau humain in vivo, et à caractériser de façon quantitative les changements qui s'y déroulent au cours des premiers mois postnatals. La première étude s'est focalisée sur la formation précoce des sillons du cortex chez des nouveau-nés prématurés imagés en IRM conventionnelle à la naissance, entre six et huit mois d'âge gestationnel. La seconde étude s'est intéressée à l'organisation et à la maturation ultérieures de la matière blanche, évaluées par IRM du tenseur de diffusion (DTI) chez le nourrisson sain de un à quatre mois d'âge postnatal. Plusieurs axes de recherche ont été investigués, notamment la mise en évidence de différences spatio-temporelles de maturation entre régions cérébrales, d'asymétries précoces entre hémisphères cérébraux, et de corrélations entre changements anatomiques et maturation fonctionnelle.

Formation des sillons du cortex chez le nouveau-né prématuré

Le cortex se développe, s'épaissit et se plisse principalement au cours du dernier trimestre de grossesse. En plus de son importante croissance en taille, la morphologie du cerveau fœtal devient alors rapidement élaborée avec la formation des gyri et des sillons visibles macroscopiquement. La complexité de ces plis est croissante avec l'âge [10,24], et le cerveau adulte présente une grande variabilité interindividuelle de ses motifs morphologiques [41]. Plusieurs hypothèses sont aujourd'hui avancées sur les mécanismes de la gyration [52], suscitant de nombreuses questions. Est-ce que les premiers plis du cortex se forment toujours de la même façon selon l'hypothèse des « racines sulcales » [46]? Observe-t-on la même séquence de gyration chez tous les fœtus? Les sillons permettent-ils de délimiter les aires fonctionnelles corticales? Quel est le rôle des facteurs génétiques, épi-génétiques, mécaniques ou environnementaux?

Pour l'étude in vivo du développement cortical, l'IRM présente un potentiel indéniable, mais il reste difficile d'obtenir chez le fœtus des données de suffisamment bonne qualité pour évaluer la géométrie précise des sillons à cause des mouvements du bébé et de respiration de la mère [26,47]. Depuis quelques années, on observe un nombre croissant de naissances prématurées, résultant notamment des nouvelles possibilités d'aide médicale à la procréation et de la réanimation néonatale. Elles s'accompagnent souvent de troubles neuro-développementaux liés à des lésions ou à l'imaturité du cerveau à la naissance : à cinq ans, 42% des enfants nés avant 28 semaines d'âge gestationnel ont besoin

d'une prise en charge médicale spécialisée [34]. Étudier ces nouveau-nés prématurés *ex utero* ouvre cependant le champ d'exploration in vivo des stades précoces du développement cortical [28], et de nouveaux outils de traitement d'images IRM dédiés au cerveau immature ont été mis en place récemment [29,8]. Dans ce contexte, notre objectif était d'étudier le développement des sillons du nouveau-né prématuré de façon non invasive par IRM conventionnelle, afin d'établir des normes chronologiques basées sur des marqueurs quantitatifs du plissement cortical.

Patients et méthodes

Cinquante nouveau-nés prématurés furent inclus dans l'étude IRM (âge gestationnel moyen à la naissance : $30,4 \pm 2,6$ semaines, entre 25,6 et 35,6 semaines; âge gestationnel à l'IRM : $31,9 \pm 2,6$ semaines, entre 26,7 et 36,1 semaines), parmi lesquels 27 nouveau-nés sains (sans lésion visible sur l'IRM) et issus de grossesse simple. Les acquisitions ont été réalisées sur un IRM à 1,5T, avec un protocole d'imagerie conventionnelle dédié au cerveau immature et incluant des acquisitions pondérées en T1 et T2 à haute résolution spatiale ($0,8 \times 0,8 \times 1,2$ mm³), réalisé à la naissance et à l'âge équivalent du terme (neuf mois d'âge gestationnel) dans le cadre d'un protocole de recherche.

Évaluation de la surface corticale interne

Grâce à la qualité des images T2 obtenues (Fig. 1a) et à la mise en place d'une séquence originale de post-traitements dédiée au cerveau prématuré et basée sur des outils préexistants pour le cerveau adulte [36] et fœtal [8], nous avons pu reconstruire en trois dimensions la surface interne du cortex, à l'interface avec la matière blanche, sur un intervalle d'âges correspondant au dernier trimestre de grossesse et pendant lequel les sillons se plissent de façon spectaculaire (Fig. 1b) [17]. L'utilisation d'un modèle logarithmique [55] a permis de corrélérer cette surface corticale interne avec l'âge et avec les volumes de cortex et de matière blanche mesurés par une méthode de classification des tissus par « *k-nearest neighbor* » [30]. Un indice de sulcation original a également été proposé pour quantifier le degré de plissement qui augmente avec l'âge (Fig. 1c), globalement sur tout le cerveau ou localement par lobes ou sillons [17].

Plissement différentiel des sillons

Les sillons ont été définis à partir de l'estimation de la courbure de la surface et identifiés individuellement d'après des atlas post-mortem [10,24] et prénatal par IRM [26]. L'apparition progressive des sillons primaires, secondaires puis tertiaires a ainsi été mise en évidence. Certains ont été observés chez tous les nouveau-nés prématurés : la fissure inter-hémisphérique, la scissure sylvienne, le sillon central et, sur la face médiane, les sillons calleux et cingulaire, les scissures pariéto-occipitale et calcarine. Dans le lobe pariétal, la formation du sillon post-central est concomitante de celles des sillons intra-pariétal et pariéto-occipital, entre 27 et 31 semaines d'âge gestationnel. Dans

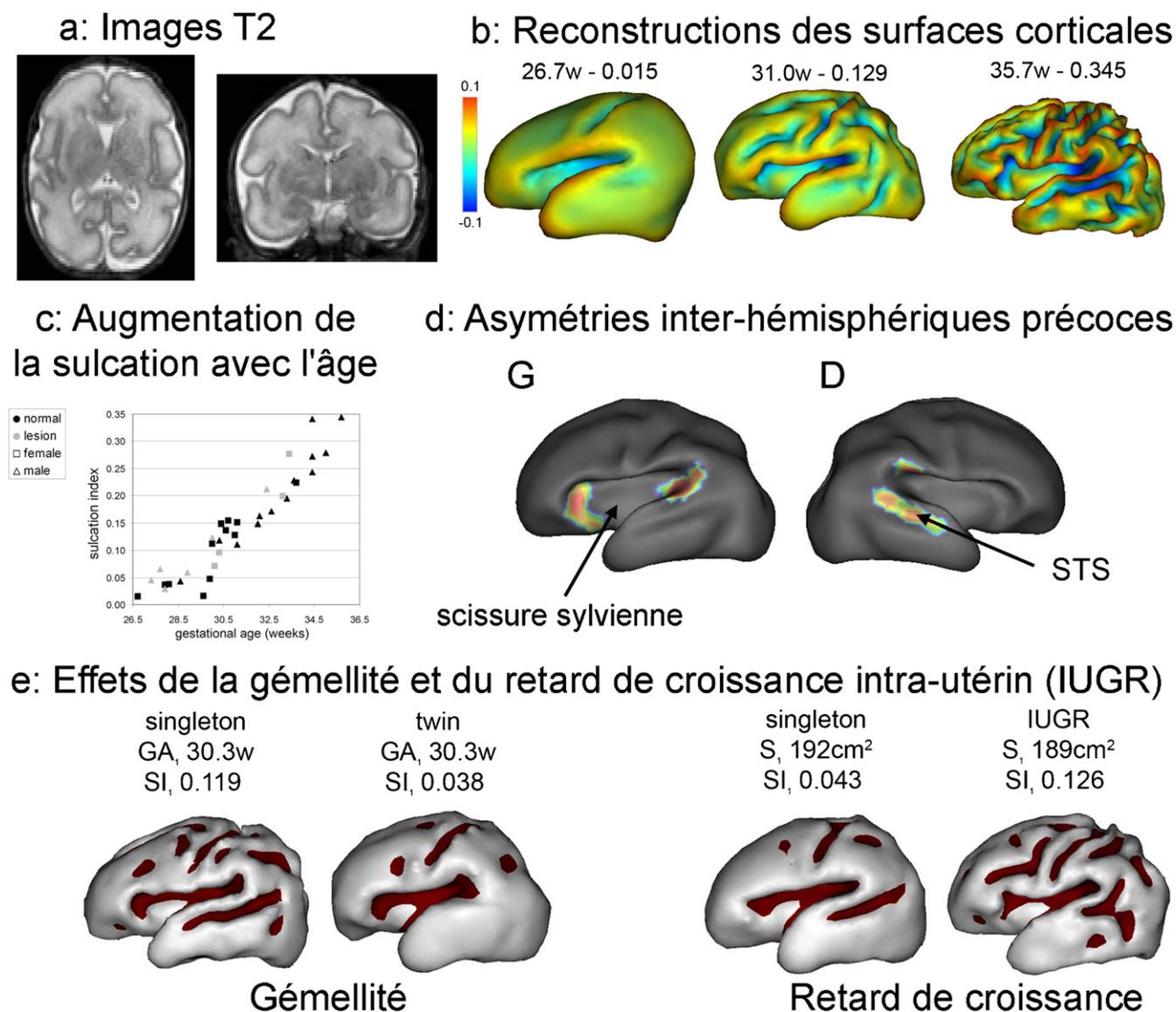


Figure 1 Imagerie IRM des sillons du cortex du nouveau-né prématuré : a : images T2 (coupes axiale et coronale) obtenues chez un nouveau-né prématuré de 31,1 semaines d'âge gestationnel (-9,9 semaines d'âge corrigé par rapport au terme de 41 semaines) ; b : reconstructions en trois dimensions de la surface corticale interne de trois nouveau-nés prématurés de 26,7/31,0/35,7 semaines d'âges gestationnels, présentant des indices de sulcation croissants (0,015/0,129/0,345). La couleur représente la courbure de la surface. Le plissement des sillons est spectaculaire dans cet intervalle de développement. D'après [17] ; c : augmentation quantitative de l'indice de sulcation avec l'âge gestationnel des nouveau-nés. D'après [17] ; d : asymétries inter-hémisphériques. La surface corticale présente des différences de morphologie entre les deux hémisphères cérébraux au niveau des régions péri-sylviennes. Le sillon temporal supérieur (STS) est plus plissé et profond dans l'hémisphère droit (D). Au niveau de la scissure sylvienne, les régions antérieure (en regard de la région de Broca) et postérieure (en regard du *planum temporale*) sont plus larges et bombées dans l'hémisphère gauche (G). D'après [22] ; e : différences de sulcation des nouveau-nés jumeaux et avec retard de croissance intra-utérin (IUGR) en comparaison des nouveau-nés singletons. À âge gestationnel équivalent, le jumeau présente un indice de sulcation réduit en comparaison du singleton (images de gauche), selon un retard de maturation harmonieux. À surface corticale équivalente (mais à âge différent), le nouveau-né IUGR présente un indice de sulcation trop important par rapport au singleton (images de droite) suggérant un développement disharmonieux. D'après [19].

le lobe temporal, les sillons temporaux supérieur et inférieur se forment entre 27 et 32 semaines, le sillon collatéral entre 29 et 30 semaines. Dans le lobe frontal, le sillon pré-central apparaît entre 29 et 30 semaines, comme la fusion de deux plis des régions postérieures des sillons frontaux supérieur et inférieur ; le sillon orbitaire est

identifié vers 30-31 semaines, et le sillon olfactif à partir de 32 semaines.

En accord avec les études précédentes de la morphologie macroscopique de cerveaux de fœtus post-mortem [10,24] et in utero [26], nous observons donc chez le nouveau-né prématuré que la sulcation progresse avec l'âge selon un

schéma asynchrone en fonction des régions cérébrales : la surface médiane se plisse avant la surface latérale, où la différenciation morphologique des sillons commence dans la région centrale, et progresse dans les lobes pariétal, temporal puis frontal. Cependant, notre étude met en évidence des dates d'apparition des sillons retardées dans le temps, probablement à cause de limitations intrinsèques liées à la résolution spatiale des images IRM et à la méthodologie d'identification des sillons sur la surface corticale reconstruite en trois dimensions.

Organisation et maturation des faisceaux de fibres de matière blanche du nourrisson

Parallèlement au développement du cortex, la matière blanche sous-jacente s'organise et devient mature. Jusqu'à récemment, l'essentiel de nos connaissances sur le développement et la myélinisation des fibres dans le cerveau humain se basait sur des études post-mortem [54], laissant de nombreuses questions en suspens comme le déroulement chronologique de l'organisation des fibres en faisceaux, ou les implications fonctionnelles de leur maturation. Depuis quelques années, il est possible d'évaluer qualitativement la maturation de la matière blanche *in vivo* chez le nourrisson sain par IRM conventionnelle [44,3], en observant les diminutions des pondérations T1 et T2 contemporaines respectivement de la formation de « pré-myéline » par les oligodendrocytes et de l'enroulement des gaines autour des axones (myélinisation « vraie »).

L'imagerie DTI permet aujourd'hui de quantifier des paramètres liés à ces mécanismes. En effet, cette technique permet l'exploration non invasive de la microstructure tissulaire par la mesure des mouvements des molécules d'eau [35], et elle a récemment permis d'étudier finement, en trois dimensions, l'organisation anisotrope des faisceaux de matière blanche dans le cerveau adulte [38]. Elle a également fourni des indices quantitatifs de la maturation (diffusivité moyenne, anisotropie) chez le nouveau-né prématuré et à terme [27–31,39], mais les origines biologiques des variations des indices DTI au cours du développement demeurent controversées [27,40].

Nos objectifs étaient d'étudier l'organisation et de quantifier la maturation de la matière blanche du nourrisson sain par DTI, afin de définir des indices structurels de la maturation fonctionnelle. Deux hypothèses furent testées : celle d'une organisation précoce de la matière blanche en faisceaux de fibres, relativement similaire à celle de l'adulte, et celle d'une complémentarité des indices DTI, lesquels refléteraient des processus de maturation différents au sein des faisceaux, dans la mesure où la myélinisation s'effectue par étapes successives et où chaque indice varie différemment avec la microstructure tissulaire [4].

Patients et méthodes

Avec l'accord des parents et d'un comité d'éthique pour la recherche biomédicale, 23 nourrissons sains et nés à terme ont participé à l'étude (âge moyen : $12,1 \pm 3,6$ semaines, entre 5,6 et 19,4 semaines; âge corrigé par l'âge gestationnel à la naissance : $10,3 \pm 3,8$ semaines, entre 3,9 et 18,4 semaines). Les acquisitions ont été réalisées sur un

IRM à 1,5T, avec un protocole DTI dédié au cerveau immature (pondération de diffusion $b=700$ s/mm², résolution spatiale : $1,8 \times 1,8 \times 2,5$ mm³), protocole pour lequel la répartition spatiale de 15 orientations de diffusion fut optimisée en fonction des potentiels mouvements du bébé au cours de l'acquisition [15].

Évaluation des faisceaux de matière blanche

Grâce à la qualité des images DTI obtenues (Fig. 2a) et à l'utilisation d'un algorithme de tractographie non linéaire [46], nous avons pour la première fois pu identifier chez le nourrisson les principaux faisceaux, même peu myélinisés (Fig. 2b), qu'il s'agisse de faisceaux commissuraux (genou, corps et splénium du corps calleux), de projection (faisceaux cortico-spinal et spino-thalamique, radiations optiques et bras antérieur de la capsule interne), limbiques (fornix et cingulum) ou associatifs (capsule externe, faisceaux unciné, arqué, longitudinaux inférieur et supérieur). Pour quantifier leur maturation grâce aux indices DTI, une méthode originale de définition des régions d'intérêt (sur les segments individuels de faisceaux reconstruits par tractographie) a été proposée, afin d'accroître la reproductibilité interindividuelle en comparaison de la méthode classique de dessins de régions [16].

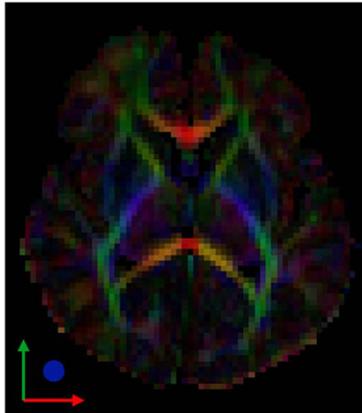
Hétérogénéité de maturation des faisceaux

D'importantes variations des indices DTI ont été observées en fonction de l'âge (diminution de la diffusivité moyenne et augmentation de l'anisotropie : Fig. 2c), ce qui nous a permis d'évaluer les différences de maturation entre faisceaux de matière blanche de façon quantitative [18]. Pour cela, un modèle de relations entre processus de maturation intervenant au niveau microscopique pendant la myélinisation des fibres, et variations des indices DTI mesurés à l'échelle du voxel a été proposé, avec trois hypothèses :

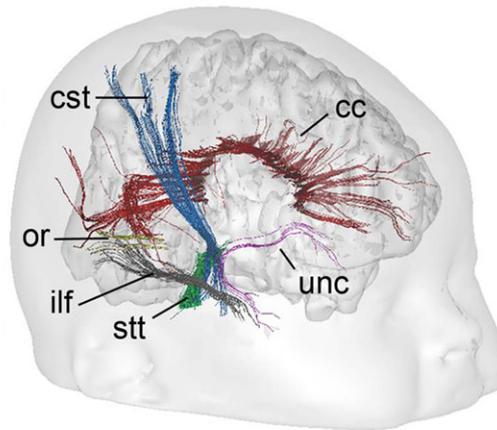
- un faisceau de fibres, même non myélinisées, présente une anisotropie du fait de son organisation [4,45], car les molécules d'eau diffusent préférentiellement dans la direction parallèle aux fibres ;
- au cours de la maturation du faisceau, dans un premier temps, l'étape de « pré-myélinisation » se traduit par une diminution de la diffusivité moyenne du fait de la prolifération isotrope d'organites cellulaires et membranaires (sans variation d'anisotropie) ;
- dans un second temps, une augmentation de l'anisotropie s'ajoute pendant la phase de myélinisation « vraie », puisque l'enroulement des gaines de myéline autour des axones renforce la diffusion préférentielle des molécules d'eau le long des fibres.

Ainsi, en fonction des variations de diffusivité moyenne et d'anisotropie, il est possible de distinguer quatre phases de maturation des faisceaux. L'application de ce modèle aux faisceaux identifiés chez le nourrisson a permis de décrire leur asynchronie de maturation. Sur l'intervalle d'âges considéré, le faisceau cortico-spinal apparaît relativement mature, suivi du faisceau spino-thalamique et du fornix, puis des radiations optiques, des faisceaux arqué et

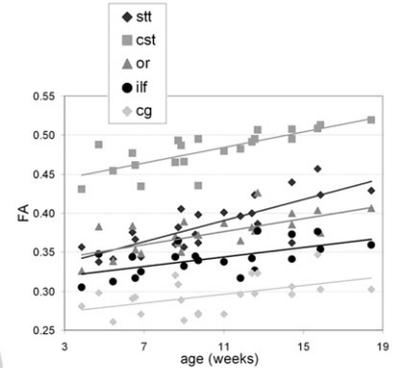
a: Carte DTI
FA-RGB



b: Reconstruction des
faisceaux des fibres



c: Augmentation de
l'anisotropie avec l'âge



d: Asymétries inter-hémisphériques précoces

Faisceau arqué

Faisceau cortico-spinal

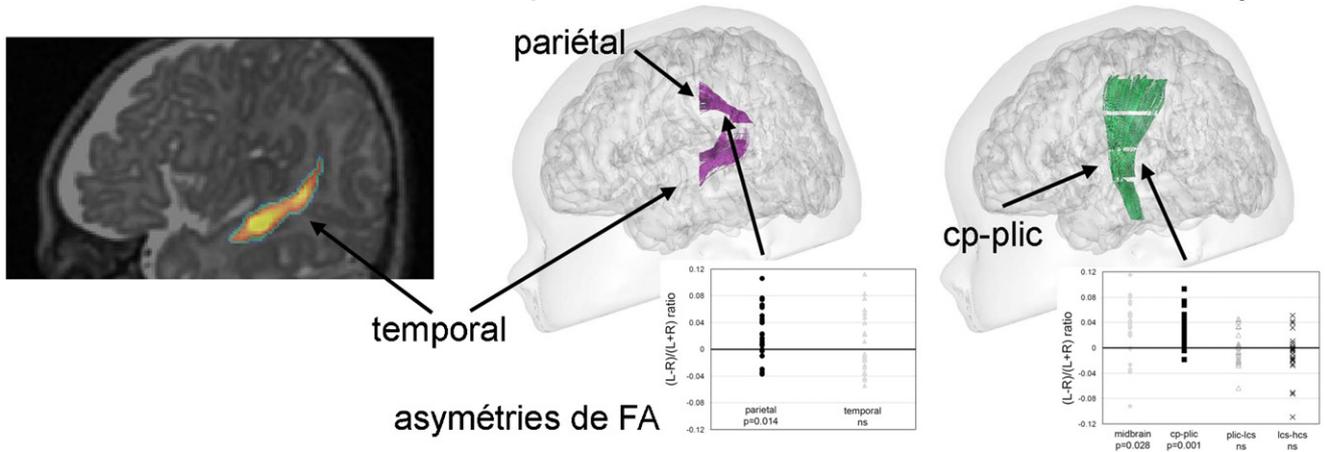


Figure 2 Imagerie DTI de la matière blanche du nourrisson sain : a : carte DTI de directionnalité obtenue chez un nourrisson âgé de sept semaines. Les couleurs (red green blue [RGB]) codent localement pour la direction principale des fibres (rouge : direction droite-gauche ; vert : direction antéro-postérieure ; bleu : direction inféro-supérieure), et l'intensité est pondérée par l'anisotropie fractionnelle (FA) ; b : reconstruction par tractographie de plusieurs faisceaux de fibres chez un nourrisson âgé de 17 semaines. D'après [13] ; c : augmentation de l'anisotropie avec l'âge des nourrissons dans différents faisceaux. D'après [18] ; d : asymétries inter-hémisphériques. L'analyse voxel-à-voxel de la carte de FA (image de gauche) montre une asymétrie de volume du faisceau arqué dans sa partie temporale en faveur de la gauche, tandis que l'analyse des indices DTI en moyenne sur les segments de tracts montre une asymétrie d'organisation microscopique dans la partie pariétale en faveur de la gauche (au centre : image des tracts et graphique d'asymétries de FA). Les deux analyses suggèrent une asymétrie de maturation du faisceau cortico-spinal dans sa partie inférieure (cp-plic : pédoncules cérébraux - bras postérieur de la capsule interne) en faveur de la gauche (à droite : image des tracts et graphique d'asymétries de FA). D'après [21]. cc : corps calleux ; cg : cingulum ; cst : faisceau cortico-spinal ; ilf : faisceau longitudinal inférieur ; or : radiations optiques ; stt : tract spino-thalamique ; unc : faisceau unciné.

longitudinal inférieur. Le bras antérieur de la capsule interne et le cingulum sont relativement immatures.

Ces résultats sont en accord avec les études précédentes de marquages post-mortem de la myéline [25,6,33] et par IRM in vivo [44,51], qui ont détaillé de façon qualitative la séquence spatio-temporelle de la myélinisation et ont

montré notamment une progression des régions centrales vers la périphérie selon un gradient caudo-rostral, dans les voies sensorielles (sensibilité somesthésique, vision, audition), motrices puis dans les régions associatives. Notre méthodologie de classification de la maturation des faisceaux devrait permettre de définir un calendrier plus précis

du développement normal de la matière blanche, utile pour l'évaluation des pathologies développementales et post-lésionnelles.

Asymétries précoces entre hémisphères cérébraux

Ces deux études IRM menées respectivement chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons sains ont mis en évidence des différences spatio-temporelles de développement entre les sillons du cortex et entre les faisceaux de matière blanche : à l'instar du développement progressif des capacités sensorimotrices et cognitives du nourrisson, les régions cérébrales se développent et deviennent matures à des rythmes différents, tant pour les âges auxquels on observe le début de développement que pour les intervalles de temps sur lesquels le développement se prolonge. En complément de leur complexité anatomique, les hémisphères du cerveau adulte sont asymétriques, notamment par le « torque de Yakovlev » qui implique les pétales frontal et occipital [49]. Certaines des asymétries structurelles détectées au niveau des régions péri-sylviennes (gyrus de Heschl, *planum temporale* et sillon temporal supérieur STS) ont été décrites au cours du développement précoce par des études post-mortem de cerveaux de fœtus et de nouveau-nés [9,24,53]. D'autres asymétries macroscopiques évoluent plus tardivement au cours du développement, comme celle de l'extension postérieure de la scissure sylvienne qui progresse de l'adolescence à l'âge adulte [48].

Au niveau fonctionnel, la latéralisation gauche du langage est observée précocement dans le cerveau du nourrisson [13], en potentiels évoqués auditifs [11] ou en IRM fonctionnelle [12], et la latéralisation de la réponse somatosensorielle est également détectée à la naissance [23]. Cependant, les origines de ces asymétries anatomiques et fonctionnelles, ainsi que leurs relations, restent un sujet à explorer in vivo dans le cerveau en développement.

Asymétries des sillons des nouveau-nés prématurés

Grâce à deux méthodologies complémentaires d'analyses des surfaces corticales internes, des asymétries précoces ont été détectées au niveau du cortex, dans trois régions péri-sylviennes du réseau linguistique (Fig. 1d) : le STS, qui se forme plus précocement à droite [17], et les régions antérieure (en regard de la région de Broca) et postérieure (en regard du *planum temporale*) de la scissure sylvienne, régions qui sont plus larges et bombées à gauche [22]. Nos observations suggèrent également que l'hémisphère droit présente une complexité gyrale plus précoce que l'hémisphère gauche, dans la mesure où les sillons orbitaire et olfactif sont observés d'abord à droite chez les nouveau-nés âgés de plus de 32 semaines, en accord avec les études post-mortem [10].

Asymétries des faisceaux de matière blanche des nourrissons

Par ailleurs, en corrélant trois méthodes d'évaluation des asymétries anatomiques à partir des données DTI [21], trois

régions de matière blanche sont apparues comme précocement asymétriques chez les nourrissons (Fig. 2d) : le segment temporal du faisceau arqué, plus volumineux à gauche, le segment pariétal du faisceau arqué, dont les fibres sont mieux organisées à l'échelle microscopique (avec une anisotropie plus forte) à gauche, et le faisceau cortico-spinal, plus mature à gauche entre les pédoncules cérébraux et le bras postérieur de la capsule interne. Également asymétriques dans le cerveau adulte [7,42], ces faisceaux, qui sont impliqués l'un dans la perception/production du langage et l'autre dans la manualité, sont donc asymétriques à un âge où ces deux fonctions sont peu développées. Cela suggère que ces asymétries de structure et de maturation ont une origine génétique et ne sont pas la conséquence d'une utilisation fonctionnelle asymétrique.

Corrélations entre maturation anatomique et développement fonctionnel

Ces deux études IRM ont donc permis de mettre en évidence in vivo des différences de développement anatomique entre régions cérébrales et des asymétries structurelles précoces entre hémisphères, au niveau du cortex et des faisceaux de matière blanche. Dans quelle mesure ces paramètres structurels nous renseignent-ils également sur le développement psychomoteur et cognitif des nourrissons ?

Sulcation précoce et suivi longitudinal des nouveau-nés prématurés

Tout d'abord, les mesures IRM réalisées chez les nouveau-nés prématurés à la naissance ont permis de montrer que l'environnement intra-utérin a un impact majeur sur le développement cérébral [19]. Parmi les 50 nouveau-nés prématurés inclus dans l'étude IRM, trois groupes ont été distingués :

- 27 nouveau-nés sains (sans lésion visible sur l'IRM) et issus de grossesse simple ;
- 12 nouveau-nés sains et issus de grossesse gémellaire ;
- 11 nouveau-nés avec retard de croissance intra-utérin et issus de grossesse simple (*intrauterine growth restriction* [IUGR], selon les critères utilisés dans une étude précédente [50]).

L'analyse quantitative des volumes, surfaces et indices de sulcation corticaux a souligné que les jumeaux présentent un retard de maturation harmonieux, d'environ deux semaines par rapport à leur âge gestationnel, tandis que les nouveau-nés avec un retard de croissance intra-utérin présentent un retard disharmonieux, avec des indices de sulcation trop importants par rapport à leur faibles surfaces corticales (Fig. 1e). De plus, ces mesures corticales à la naissance sont fortement corrélées au développement ultérieur des nouveau-nés à l'âge équivalent du terme, en termes de volumes cérébraux et de scores fonctionnels (évaluation *assessment of preterm infants' behavior* [APIB] [2,1]) : les plus grands volumes corticaux et les meilleurs scores à terme correspondent aux plus grandes surfaces corticales à la naissance, après correction pour les effets d'âge [19]. À l'avenir,

cette méthodologie devrait permettre de comparer le développement de nouveau-nés prématurés et nés à terme, ou d'évaluer l'impact, sur le développement du cerveau, de différentes stratégies médicales de prise en charge et de soin des nouveau-nés [5].

Myélinisation des fibres et vitesse de conduction chez les nourrissons

Par ailleurs, pour évaluer la valeur fonctionnelle des indices DTI, nous nous sommes focalisés sur le développement du système visuel. L'EEG, et plus spécifiquement les potentiels évoqués visuels (PEV), sont fréquemment utilisés chez le bébé de par leur facilité d'installation. La latence de la première onde de réponse à un stimulus (P1) décroît considérablement en fonction de l'âge, environ de 250 ms à la naissance à 120 ms vers quatre mois, et ce à cause de divers processus concomitants (myélinisation des fibres, maturation de la rétine et du cortex, etc.) [37]. À partir de cette latence P1, il est possible d'estimer la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans les voies visuelles, comme le rapport entre distance parcourue par l'influx (distance entre les yeux et le cortex occipital) et latence.

En complément de l'étude par DTI, 16 nourrissons ont participé à une étude de PEV, ce qui a permis de mettre en évidence que, en plus de l'effet lié à l'âge, la vitesse de conduction dépend directement des indices DTI mesurés dans les radiations optiques [20]. Cela implique que ces indices structurels sont des marqueurs de la myélinisation des voies visuelles et de la maturation fonctionnelle du système. Leurs variations le long des radiations optiques suggèrent d'ailleurs une progression de la maturation selon deux fronts asynchrones [20], du corps genouillé latéral vers le cortex pour les fibres géniculocorticales, puis du cortex vers le corps genouillé latéral pour les fibres corticogéniculées, selon l'hypothèse que la myélinisation progresse du corps cellulaire du neurone vers la périphérie de l'axone [14].

Conclusion

Caractériser la dynamique du développement cérébral humain normal et les bases anatomiques de la maturation fonctionnelle *in vivo* pose de nombreuses difficultés chez le nourrisson et l'enfant sain, et la mise en œuvre de méthodes d'imagerie et de post-traitements dédiées est nécessaire. Relever de tels défis méthodologiques et proposer de nouveaux marqueurs quantitatifs de la maturation offre l'opportunité d'explorer le cerveau immature sous une perspective nouvelle et transversale, du développement structurel du cerveau jusqu'au développement comportemental du nourrisson, afin de tenter de mieux comprendre certaines pathologies du développement et d'aider au diagnostic avec des critères quantitatifs permettant de prévoir des déficits futurs.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Remerciements

Ce travail a été financé par la Fondation Fyssen, l'école des neurosciences de Paris (ENP), la Fondation McDonnell, la Fondation Motrice, l'Agence française nationale pour la recherche (ANR NIBB, EPILEPSY.DEV), le centre d'imagerie biomédicale (CIBM) de Genève et Lausanne, la Fondation nationale Suisse (subventions n° 32-56927, 3200B0-102127), la Fondation Leenards, le consortium européen NEOBRAIN (www.neobrain.eu, subvention n° 036534). Ces différents travaux n'auraient pu être réalisés sans la participation active de nombreuses personnes : M. Benders, F. Lazeyras, A. Cachia, C. Borradori-Tolsa, R. Ha-Vinh Leuchter, S. Sizonenko (étude par IRM chez les nouveau-nés prématurés) ; Y. Cointepas, M. Perrin, E. Duchesnay, C. Poupon, C. Soarès (étude par DTI-PEV chez les nourrissons). Pour finir, les auteurs remercient C. Chiron et F. Brunelle pour leur soutien, Mr Brunet de la compagnie Ravier-Touzard pour la conception d'un siège bébé adapté à l'antenne IRM.

Références

- [1] Als H, et al. Towards a research instrument for the assessment of preterm infant's behavior (APIB) and manual for the assessment of preterm infant's behavior (APIB). In: Fitzgerald HE, Lester BM, Yogman MW, editors. *Pediatrics*. New York: Plenum Publishing; 1982, p. 35–63.
- [2] Als H, et al. The Assessment of Preterm Infants' Behavior (APIB): furthering the understanding and measurement of neurodevelopmental competence in preterm and full-term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11(1):94–102.
- [3] Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(6):1099–109.
- [4] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review. *NMR Biomed* 2002;15(7–8):435–55.
- [5] Benders MJ, et al. Brain development of the preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease. *Pediatr Res* 2009;66(5):555–9.
- [6] Brody BA, et al. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I An autopsy study of myelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987;46(3):283–301.
- [7] Buchel C, et al. White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study. *Cereb Cortex* 2004;14(9):945–51.
- [8] Cachia A, et al. A primal sketch of the cortex mean curvature: a morphogenesis based approach to study the variability of the folding patterns. *IEEE Trans Med Imaging* 2003;22(6):754–65.
- [9] Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. Left-right asymmetries of the temporal speech areas of the human fetus. *Arch Neurol* 1977;34(6):346–8.
- [10] Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. Gyral development of the human brain. *Ann Neurol* 1977;1(1):86–93.
- [11] Dehaene-Lambertz G. Cerebral specialization for speech and non-speech stimuli in infants. *J Cogn Neurosci* 2000;12(3):449–60.
- [12] Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science* 2002;298(5600):2013–5.
- [13] Dehaene-Lambertz G, Hertz-Pannier L, Dubois J. Nature and nurture in language acquisition: anatomical and functional brain-imaging studies in infants. *Trends Neurosci* 2006;29(7):367–73.
- [14] Demerens C, et al. Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(18):9887–92.

- [15] Dubois J, et al. Optimized diffusion gradient orientation schemes for corrupted clinical DTI data sets. *MAGMA* 2006;19(3):134–43.
- [16] Dubois J, et al. Assessment of the early organization and maturation of infants' cerebral white matter fiber bundles: a feasibility study using quantitative diffusion tensor imaging and tractography. *Neuroimage* 2006;30(4):1121–32.
- [17] Dubois J, et al. Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb Cortex* 2008;18(6):1444–54.
- [18] Dubois J, et al. Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: quantitative landmarks revealed noninvasively by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 2008;29(1):14–27.
- [19] Dubois J, et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008;131(Pt 8):2028–41.
- [20] Dubois J, et al. Microstructural correlates of infant functional development: example of the visual pathways. *J Neurosci* 2008;28(8):1943–8.
- [21] Dubois J, et al. Structural asymmetries in the infant language and sensorimotor networks. *Cereb Cortex* 2009;19(2):414–23.
- [22] Dubois J, et al. Structural asymmetries of perisylvian regions in the preterm newborn. *Neuroimage* 2010;52(1):32–42.
- [23] Erberich SG, et al. Somatosensory lateralization in the newborn brain. *Neuroimage* 2006;29(1):155–61.
- [24] Feess-Higgins A, Laroche JC. Development of the human foetal brain: an anatomical atlas. Inserm-CNRS, Masson; 1987.
- [25] Flechsig P. Anatomie des Menschlichen Gehirn und Rückenmarks, auf myelogenetischer Grundlage. G Thieme 1920.
- [26] Garel C, et al. Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(1):184–9.
- [27] Huppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(6):489–97.
- [28] Huppi PS, Inder TE. Magnetic resonance techniques in the evaluation of the perinatal brain: recent advances and future directions. *Semin Neonatol* 2001;6(2):195–210.
- [29] Huppi PS, et al. Structural and neurobehavioral delay in postnatal brain development of preterm infants. *Pediatr Res* 1996;39(5):895–901.
- [30] Huppi PS, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol* 1998;43(2):224–35.
- [31] Huppi PS, et al. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2001;107(3):455–60.
- [32] Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997;387(2):167–78.
- [33] Kinney HC, et al. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II Patterns of myelination in autopsied infants *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47(3):217–34.
- [34] Larroque B, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371(9615):813–20.
- [35] Le Bihan D, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(4):534–46.
- [36] Mangin JF, et al. A framework to study the cortical folding patterns. *Neuroimage* 2004;23(Suppl 1):S129–38.
- [37] McCulloch DL, Orbach H, Skarf B. Maturation of the pattern-reversal VEP in human infants: a theoretical framework. *Vision Res* 1999;39(22):3673–80.
- [38] Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies- a technical review. *NMR Biomed* 2002;15(7–8):468–80.
- [39] Mukherjee P, et al. Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001;221(2):349–58.
- [40] Neil J, et al. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain: a technical review. *NMR Biomed* 2002;15(7–8):543–52.
- [41] Ono M, Kubick S, Abernathy C. Atlas of the cerebral sulci. Georg Thieme Verlag; 1990.
- [42] Parker GJ, et al. Lateralization of ventral and dorsal auditory-language pathways in the human brain. *Neuroimage* 2005;24(3):656–66.
- [43] Paus T, et al. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science* 1999;283(5409):1908–11.
- [44] Paus T, et al. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull* 2001;54(3):255–66.
- [45] Prayer D, et al. Visualization of nonstructural changes in early white matter development on diffusion-weighted MR images: evidence supporting premyelination anisotropy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(8):1572–6.
- [46] Regis J, et al. "Sulcal root" generic model: a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns. *Neur Med Chir (Tokyo)* 2005;45(1):1–17.
- [47] Scifo P, et al. Antenatal MR imaging for the study of fetus brain development. *Hum Brain Mapp* 2003;19:S1589.
- [48] Sowell ER, et al. Mapping sulcal pattern asymmetry and local cortical surface gray matter distribution in vivo: maturation in perisylvian cortices. *Cereb Cortex* 2002;12(1):17–26.
- [49] Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(1):37–48.
- [50] Tolsa CB, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004;56(1):132–8.
- [51] van der Knaap MS, Valk J. MR imaging of the various stages of normal myelination during the first year of life. *Neuroradiology* 1990;31(6):459–70.
- [52] Welker W. Why does cerebral cortex fissure and fold? A review of determinants of gyri and sulci. In: Jones E, Peters A, editors. Comparative structure and evolution of cerebral cortex, 8B. Plenum, New York; 1990. p. 3–136.
- [53] Witelson SF, Pallie W. Left hemisphere specialization for language in the newborn. *Neuroanatomical evidence of asymmetry. Brain* 1973;96(3):641–6.
- [54] Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation in the brain. In: Minowski A, editor. Regional development of the brain in early life. Blackwell, Oxford; 1967, p. 3–69.
- [55] Zhang K, Sejnowski TJ. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(10):5621–6.