

## IMAGERIE CHEZ LE NOURRISSON

## Les avancées récentes de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pour explorer le développement du cerveau du nourrisson

**Jessica DUBOIS\***

**Ghislaine DEHAENE-LAMBERTZ\*\***

**Lucie HERTZ-PANNIER\***

Directrices de recherche à l'Inserm, au CNRS et au CEA

\* Unité NeuroDiderot UMR 1141, Université Paris Cité, Inserm, CEA NeuroSpin UNIACT

\*\* Unité de Neuroimagerie Cognitive UMR 992, Université Paris Saclay, Inserm, CEA NeuroSpin UNICOG

### Résumé

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) joue un rôle clé depuis les années 2000 dans l'exploration du développement cérébral du nourrisson, étape incontournable pour comprendre l'émergence de capacités cognitives complexes chez l'humain mais aussi les troubles variés du neurodéveloppement. L'intérêt croissant pour ces questions a suscité et bénéficié de progrès techniques majeurs pour faire face aux défis d'acquisition et d'analyse de données chez le jeune enfant. Malgré ces avancées fulgurantes, les questions relatives aux apprentissages et au devenir du nouveau-né vulnérable restent nombreuses. De grandes bases de données longitudinales se constituent pour évaluer la variabilité des trajectoires de neurodéveloppement et mesurer l'impact de multiples facteurs (cliniques, environnementaux ...). Les avancées exponentielles des nouvelles technologies, en particulier en intelligence artificielle et en IRM à ultra-haut champ magnétique, devraient aussi révolutionner nos connaissances fondamentales et cliniques dans les prochaines années.

**Mots-clés :** recherche, imagerie, cerveau, enfant, troubles du neurodéveloppement

### Abstract

#### **Recent Advances in Magnetic Resonance Imaging (MRI) to Explore the Development of the Infant Brain**

*Magnetic Resonance Imaging (MRI) has played a key role since the 2000s in the exploration of infant brain development, which is an essential step in understanding the emergence of complex cognitive abilities in humans, as well as various neurodevelopmental disorders. Growing interest in these issues has prompted and benefited from major technical advances to meet the challenges of data acquisition and analysis in young children. Despite these dazzling advances, there are still many questions surrounding the infant learning capacities and outcome in vulnerable newborns. Large-scale longitudinal databases are being set up to assess the variability of neurodevelopmental trajectories and measure the impact of multiple factors (clinical, environmental, etc.). Exponential advances in new technologies, particularly in artificial intelligence and ultra-high-field MRI, should also revolutionize our fundamental and clinical knowledge in the coming years.*

**Keywords:** research, imaging, brain, children, neurodevelopmental disorders

Comment le bébé humain développe-t-il d'aussi étonnantes capacités cognitives que le langage ou la métacognition ? Pourquoi 5 à 10% des personnes présentent-elles des dysfonctionnements cérébraux menant par exemple à l'épilepsie, la paralysie cérébrale, les troubles du spectre autistique ou la dyslexie ? Mieux répondre à ces questions requiert de mieux comprendre comment le cerveau se développe de la grossesse jusqu'à l'âge adulte, et comment des perturbations précoces peuvent conduire à des troubles variés et complexes ayant un impact potentiellement majeur sur les apprentissages de l'enfant, son autonomie, et sa qualité de vie à long terme.

La grossesse et les deux premières années (les « 1000 premiers jours ») sont particulièrement déterminantes pour le développement de l'enfant et la santé de l'adulte qu'il deviendra<sup>1</sup>. C'est pour comprendre les capacités précoces du bébé que les chercheurs au 20<sup>ème</sup> siècle ont développé une panoplie de méthodes ingénieuses fondées sur l'observation de son comportement, mesurant les changements du rythme cardiaque, de l'activité de succion ou du temps passé à regarder une image, qui témoignent de son intérêt ou de sa surprise. Néanmoins, comme ces mesures ne reflètent le développement du cerveau que de façon indirecte, il est alors apparu incontournable, au début du 21<sup>ème</sup> siècle, de tirer bénéfice de l'essor de l'imagerie *non invasive* qu'est l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), pour évaluer les lésions ou anomalies cérébrales des nouveau-nés dans des contextes cliniques à risque (par exemple, suite à une naissance prématurée ou à une souffrance néonatale), mais aussi pour caractériser les mécanismes de développement normal en mettant en lien la dynamique de maturation cérébrale et les acquisitions comportementales des nourrissons. Depuis une vingtaine d'années, le nombre d'études par IRM ayant pour objet le cerveau du bébé a suivi une augmentation exponentielle traduisant à la fois l'intérêt croissant pour le neurodéveloppement précoce, et les progrès techniques réalisés pour en explorer les processus avec une précision de plus en plus importante.

C'est au début des années 2000 que les recherches dans ce domaine ont pris leur essor, notamment en France grâce à un environnement particulièrement riche et favorable aux échanges entre les équipes pluridisciplinaires des différents instituts de recherche : l'Inserm, le CEA, le CNRS et l'APHP. Le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ, Orsay) était alors le lieu de travaux pionniers en IRM, à la fois méthodologiques et neuroscientifiques, par les équipes des Pr Denis Le Bihan<sup>2</sup> et Stanislas Dehaene.

C'est au SHFJ qu'ont débuté les recherches françaises en IRM cérébrale du nourrisson en lien avec l'hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, avec tout d'abord une étude princeps<sup>3</sup> en IRM fonctionnelle (IRMf) sur la spécialisation hémisphérique du langage menée par Dr Ghislaine Dehaene-Lambertz, Dr Lucie Hertz-Pannier et Pr Stanislas Dehaene, puis avec les premières études en IRM de diffusion<sup>4</sup> menées dans le cadre du doctorat de Jessica Dubois, financé par le CEA dans le domaine « Interface Physique-Biologie », dans l'équipe du Pr Denis Le Bihan. Ces recherches se sont progressivement enrichies de nombreuses collaborations, en France et en Europe, notamment avec les équipes de Jean-François Mangin et Cyril Poupon (CEA NeuroSpin) et les équipes cliniques de

<sup>1</sup> « Les 1000 premiers jours », site Santé Publique France, <https://www.santepubliquefrance.fr/la-sante-a-tout-age/la-sante-a-tout-age/les-1000-premiers-jours>, consulté le 18 sept. 2023.

<sup>2</sup> Nous renvoyons le lecteur aux articles de Denis Le Bihan parus dans *Les Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm*, dans le présent numéro ainsi que dans le numéro 2, Comment l'IRM a-t-elle donné des couleurs à la matière blanche cérébrale ? *Les Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm*, 2021, 2, vol.1/2 :53-59.

<sup>3</sup> Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*, 2002 Dec 6;298(5600):2013-5.

<sup>4</sup> Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, Cointepas Y, Le Bihan D. 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 May 1;30(4):1121-32.

néonatalogie et radiologie des Pr Petra Hüppi (Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse), Pr Manon Benders (Centre Médical Universitaire de Utrecht, Pays-Bas), Pr Valérie Biran et Pr Marianne Alison (Hôpital Robert-Debré, Paris). D'autres équipes françaises ont par la suite été pionnières dans la réalisation de recherches chez le fœtus *in utero*, en IRM fonctionnelle<sup>5</sup> et IRM de diffusion<sup>6</sup>.

Loin d'être exhaustif, cet article prend le parti de mettre en lumière les défis qu'il a fallu relever pour mener des recherches en IRM chez le nourrisson, et les travaux que nous avons toutes les trois réalisés sur le développement du cerveau avec cette technique depuis 20 ans. Pour finir, un état des lieux des enjeux actuels permet d'envisager les perspectives ouvertes par les avancées dans les domaines de l'intelligence artificielle et de l'imagerie à ultra-haut champ magnétique.

## Étudier le cerveau des nourrissons en IRM : de multiples défis !

L'IRM a l'avantage majeur d'être non invasive, ce qui permet de l'utiliser en recherche même chez l'enfant sain, éventuellement de façon répétée pour caractériser les trajectoires de développement. Basée sur un signal issu principalement des molécules d'eau, c'est la technique de choix pour étudier le cerveau et ses différents tissus *in vivo*. Les contrastes d'images dépendent des modalités d'acquisition, et plusieurs types de séquences IRM adossés à des outils de post-traitement d'images permettent d'accéder à différentes caractéristiques du cerveau, par exemple en mesurant les volumes de multiples structures anatomiques, en estimant les connexions entre les régions, ou encore en identifiant les régions activées lors d'une stimulation ou d'une tâche donnée.

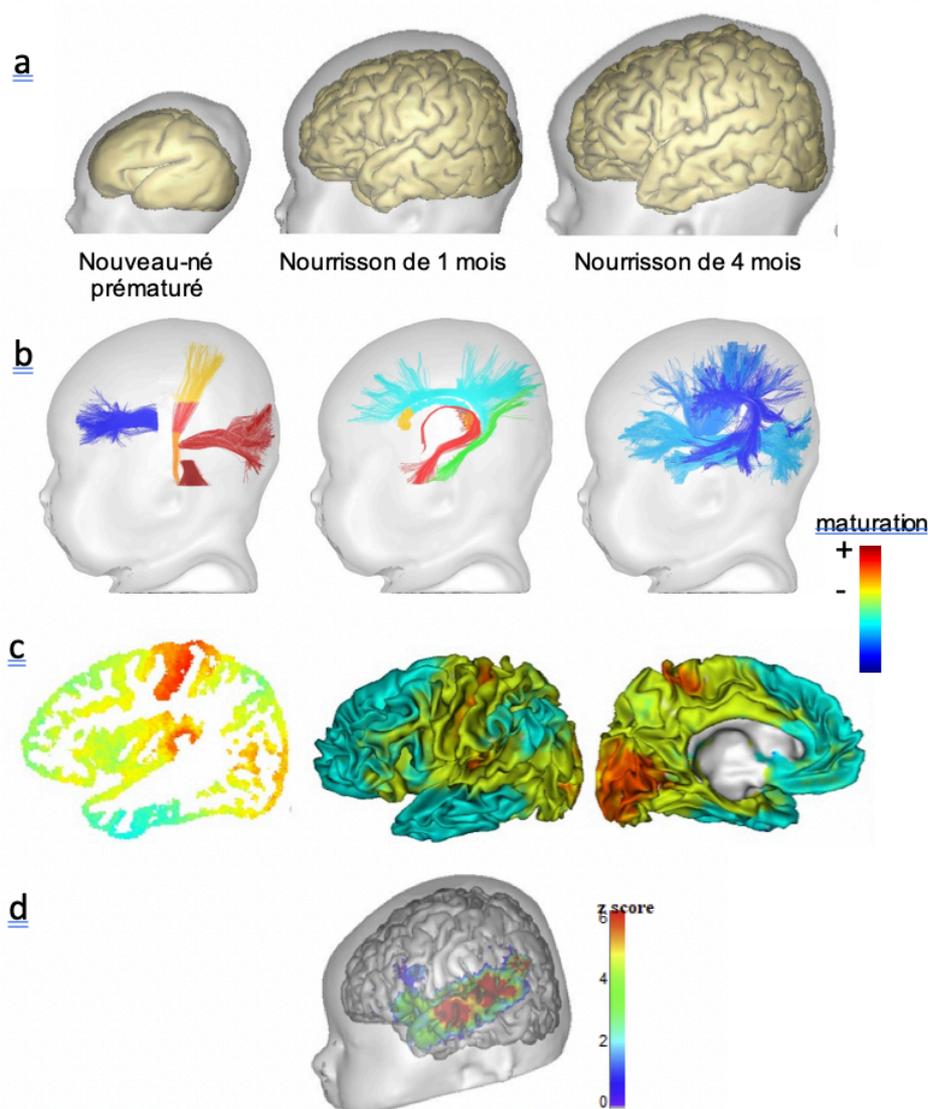
Réaliser un examen IRM chez un nourrisson présente un certain nombre de contraintes et de difficultés requérant la mise en place de méthodologies dédiées pour l'acquisition des données IRM et les post-traitements d'images<sup>7</sup>. En effet, la taille des structures cérébrales est bien plus faible que dans le cerveau adulte, et le contraste des images est très différent en raison de l'imaturité des tissus (important contenu en eau, faible myélinisation de la substance blanche, etc.). Ces caractéristiques changent drastiquement et rapidement au cours du développement : ce qui est valide à un âge ne l'est pas forcément un mois plus tard, et il est par conséquent nécessaire d'établir des normes de référence pour chaque âge. La durée d'acquisition des images (de l'ordre de plusieurs minutes) est également une contrainte majeure puisqu'il est indispensable d'éviter tout mouvement du sujet. Si, pour un examen clinique chez un petit patient, il est licite d'administrer une sédation à l'enfant, ce n'est pas acceptable en recherche du point de vue éthique, *a fortiori* chez le nourrisson sain, dont les parents donnent leur consentement de participation à une étude de recherche, après avoir reçu des informations par courrier, par *flyer* chez des professionnels de la petite enfance, ou encore via les réseaux sociaux. Il est donc souvent nécessaire de réaliser l'imagerie pendant le sommeil spontané – en général limité – du nourrisson, et ce malgré le bruit de la machine. L'imagerie fonctionnelle, qui demande la participation ou tout au moins l'attention de l'enfant, reste un défi chez le nourrisson, ce qui explique le nombre encore réduit d'études à cet âge.

Au cours des 20 dernières années, de nombreuses avancées s'appuyant sur les progrès techniques et méthodologiques en IRM ont été réalisées pour optimiser l'installation du nourrisson, développer des séquences d'acquisition moins bruyantes, ou encore corriger les artéfacts de mouvements. L'adaptation et le développement d'outils de post-traitement ont aussi été au cœur de nombreuses publications, car les outils classiquement utilisés pour étudier le cerveau adulte ne sont pas adaptés au cerveau en développement.

<sup>5</sup> Jardri R *et al.* Fetal cortical activation to sound at 33 weeks of gestation: a functional MRI study. *Neuroimage*. 2008 Aug 1;42(1):10-8.

<sup>6</sup> Schneider JF *et al.* Diffusion-weighted imaging in normal fetal brain maturation. *Eur Radiol*. 2007 Sep;17(9):2422-9.

<sup>7</sup> Dubois J *et al.* MRI of the neonatal brain: A review of methodological challenges and neuroscientific advances. *J Magn Reson Imaging*, 2021 May;53(5):1318-43.



### Exploration par IRM du développement précoce du cerveau du nourrisson

© Jessica Dubois, Ghislaine Dehaene-Lambertz, Jessica Lebenberg, Inserm, CEA, NeuroSpin.

- Croissance cérébrale et plissement
- Organisation et maturation des connexions de substance blanche
- Maturation différentielle des régions corticales
- Activations cérébrales lors de l'écoute de phrases identifiées par IRM fonctionnelle chez des nourrissons de 3 mois

Les connexions et régions qui deviennent matures le plus précocement (en rouge) participent aux réseaux sensoriels et moteurs primaires, alors que les réseaux associatifs de plus haut niveau montrent une maturation plus lente (en bleu).

Les images sont inspirées des travaux suivants :

a: Dubois J, Lefèvre J, Angleys H, Leroy F, Fischer C, Lebenberg J, Dehaene-Lambertz G, Borradori-Tolsa C, Lazeyras F, Hertz-Pannier L, Mangin JF, Hüppi PS, Germanaud D. The dynamics of cortical folding waves and prematurity-related deviations revealed by spatial and spectral analysis of gyrification. *Neuroimage*. 2019 Jan 15;185:934-46.

b: Kulikova S, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, Buzmakov A, Poupon C, Dubois J. Multi-parametric evaluation of the white matter maturation. *Brain Struct Funct*. 2015 Nov;220(6):3657-72.

c: Lebenberg J, Mangin JF, Thirion B, Poupon C, Hertz-Pannier L, Leroy F, Adibpour P, Dehaene-Lambertz G, Dubois J. Mapping the asynchrony of cortical maturation in the infant brain: A MRI multi-parametric clustering approach. *Neuroimage*. 2019 Jan 15;185:641-53.

d: Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*. 2002 Dec 6;298(5600):2013-5

## Le développement du cerveau : qu'a-t-on appris jusqu'ici grâce à l'IRM ?

Cette section présente comment les changements de l'architecture cérébrale anatomique et fonctionnelle au cours du développement peuvent être explorés grâce à différentes modalités d'IRM telles que l'IRM pondérée en T1 et T2, l'IRM de diffusion, la relaxométrie IRM ou encore l'IRM fonctionnelle. Des mesures quantitatives de la maturation peuvent être obtenues et comparées, à l'échelle individuelle, au sein de réseaux cérébraux impliqués dans différentes fonctions, ou entre nourrissons pour caractériser les changements liés à l'âge, au contexte clinique ou à l'environnement. Ces recherches sont menées depuis les années 2000 grâce au soutien de l'ANR, du *Human Brain Project* (HBP) européen mais aussi de fondations (Fondation de France, Fondation Fyssen, Fondation Paralysie Cérébrale, etc.).

### *Croissance cérébrale et progression du plissement*

Le développement du cerveau repose sur de multiples mécanismes qui présentent une progression particulièrement intense au cours du dernier trimestre de la grossesse. En parallèle de l'importante croissance en taille, la morphologie du cerveau fœtal se complexifie en se plissant. Alors que les principaux sillons formés se retrouvent chez tous, les motifs fins de plissement sont variables d'un individu à l'autre, et des anomalies, résultantes de perturbations précoces du développement, peuvent être observées à l'âge adulte dans certains troubles neurologiques et psychiatriques. Avec une première étude pionnière<sup>8</sup> sur ce sujet, publiée en 2008 pendant le post-doctorat de Jessica Dubois aux Hôpitaux Universitaires de Genève (2006-2007), un pan de nos recherches s'est ouvert sur l'étude du processus de plissement avec l'analyse d'images IRM anatomiques obtenues sur des nouveau-nés prématurés dès un âge équivalent à 6 mois de grossesse, et des nourrissons jusqu'à 6 mois d'âge (Figure a). Avec différentes études menées à NeuroSpin à partir de 2010 en collaboration entre l'Inserm, le CEA et les équipes cliniques, nous avons montré que certaines caractéristiques de forme de sillons sont encodées précocement au cours de la grossesse et que le plissement cérébral est modulé par la prématurité et par différents facteurs cliniques. Reflet du développement cérébral à différentes échelles, ce marqueur pourrait devenir un indicateur précoce du devenir de l'enfant.

### *Organisation précoce des connexions de substance blanche*

Lors de la thèse de doctorat de Jessica Dubois menée au SHFJ (2002-2006), nous avons par ailleurs été parmi les premiers à explorer l'organisation des faisceaux de fibres de substance blanche du nourrisson, avec une méthodologie dédiée couplant IRM de diffusion et algorithmes de tractographie qui estiment la trajectoire des fibres en fonction de la direction préférentielle de la diffusion des molécules d'eau<sup>9</sup> (Figure b). Ces connexions structurelles se développent progressivement au cours de la grossesse, sur la base d'une surproduction puis d'une sélection suivie d'une stabilisation des connexions pertinentes, ce processus reposant notamment sur les perceptions et les expériences du nourrisson dans son environnement. Une majorité des faisceaux peut alors être identifiée chez le nourrisson par IRM, et ce malgré leur maturation incomplète.

<sup>8</sup> Dubois J *et al.* Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb Cortex*, 2008 Jun;18(6):1444-54.

<sup>9</sup> Dubois J *et al.* Assessment of the early organization..., *op. cit.*

### *Maturation des tissus cérébraux*

Depuis les années 2010, des recherches menées à NeuroSpin par nos équipes Inserm-CEA ont permis de développer des estimations quantitatives de la maturation cérébrale par le biais d'approches multiparamétriques couplant l'IRM de diffusion (qui mesure les mouvements microscopiques des molécules d'eau dans les tissus) et l'IRM de relaxométrie (qui mesure les temps de relaxation du signal IRM, qui sont caractéristiques des tissus)<sup>10</sup>. Il est ainsi possible d'étudier à l'échelle macroscopique des changements de la microstructure du cortex, liés à la croissance et l'élimination sélective des arborisations dendritiques et synaptiques des neurones, la myélinisation des connexions intracorticales, la prolifération des cellules gliales, etc. La myélinisation de la substance blanche, qui permet l'accélération de la vitesse de conduction de l'information nerveuse et donc une communication plus rapide entre régions cérébrales au cours du développement, est également accessible via des mesures IRM. Les cartographies de maturation obtenues *in vivo* nous ont permis de souligner la maturation progressive et asynchrone des réseaux cérébraux chez le nourrisson. Confirmant les rares études *post mortem* du siècle dernier, nous avons ainsi observé un gradient de maturation (Figures b, c) : des régions sensorielles et motrices primaires, se développant très précocement et rapidement, vers les régions associatives de plus haut niveau, permettant l'intégration d'informations variées. Plus étonnamment, l'imagerie a également mis en évidence l'hétérogénéité de maturation au sein de grands réseaux cérébraux comme celui relatif au langage, et a remis en cause certains dogmes comme la grande immaturité des régions cérébrales frontales.

### *Relations entre microstructure et fonction au cours du développement*

En parallèle des recherches précédentes, entre 2005 et 2019, nous avons souhaité évaluer si ces différentes mesures IRM du développement anatomique et microstructurel du cerveau ont également une valeur fonctionnelle pour les systèmes visuel et auditif<sup>11</sup>. Effectivement, les marqueurs IRM reflétant la myélinisation des voies visuelles sont corrélés aux vitesses des réponses cérébrales mesurées par électroencéphalographie (EEG) suite à des stimulations visuelles, confirmant l'intérêt de l'IRM de diffusion pour l'étude des fonctions cérébrales. Pour le système auditif, les relations entre maturation structurelle et fonctionnelle du cerveau étaient moins claires, peut-être à cause d'un développement plus précoce au cours de la grossesse mais qui se prolonge sur une plus longue période de l'enfance.

### *Architecture fonctionnelle des réseaux du langage chez le nourrisson*

Bien qu'encore très immature, le cerveau du nouveau-né présente une architecture fonctionnelle bien établie dès la naissance<sup>12</sup>. Dès les années 2000, nous avons mené toutes les trois en collaboration des travaux pionniers<sup>13</sup> en IRM fonctionnelle chez le nourrisson, dans l'objectif d'étudier le développement des réseaux cérébraux liés au langage. Nous avons tout d'abord montré que ses réponses cérébrales lors de l'écoute de la langue maternelle sont très similaires à celles de l'adulte (Figure d), avec en particulier une asymétrie en faveur de l'hémisphère gauche qui est caractéristique du traitement linguistique adulte. Cette latéralisation fonctionnelle pourrait être sous-tendue, dès la naissance, par d'importantes asymétries structurelles entre les hémisphères cérébraux, que plusieurs de nos études ont mises en évidence. Chez le nourrisson comme chez l'adulte, la hiérarchie des représentations sonores se complexifie le long des régions temporales depuis la région auditive primaire (gyrus de Heschl). Les régions frontales participent également à la perception de la parole

<sup>10</sup> Dubois J. Multi-modal MRI: Applications to early brain development in infants. In H. Huang & T. Roberts, Eds. *Handbook of Paediatric brain imaging: Methods, modalities and applications*. Academic Press: Elsevier, 2021, chap. 8.

<sup>11</sup> *Id.*

<sup>12</sup> Dehaene-Lambertz G, Spelke ES. The infancy of the human brain. *Neuron*. 2015 Oct 7;88(1):93-109.

<sup>13</sup> Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging..., *op. cit.*

dès le dernier trimestre de la grossesse, avec des activations plus fortes quand le bébé écoute plusieurs fois une phrase ou une syllabe, suggérant que ces régions pourraient permettre au nourrisson de mémoriser les sons entendus et d'essayer de les reproduire. Ces études nous ont conduits à l'hypothèse que ce n'est pas l'acquisition de la parole par le nourrisson qui crée ces réseaux cérébraux, mais que c'est l'existence précoce de ces réseaux qui permet aux êtres humains d'acquérir un langage.

Pour résumer, l'imagerie permet d'avoir accès à l'ensemble des aspects structurels et fonctionnels qui sous-tendent un développement sensorimoteur et cognitif rapide mais peu visible sur le plan comportemental chez le jeune enfant. Même si la séquence globale de développement est par de multiples aspects étonnamment reproductible entre enfants, une certaine variabilité est observée dans la population typique, et *a fortiori* encore plus chez des enfants atteints de troubles du neurodéveloppement. C'est pourquoi l'évaluation des trajectoires individuelles est devenue incontournable en clinique comme en recherche pour mieux comprendre voire prédire le fonctionnement propre à chacun.

### Étudier le développement du cerveau en IRM : quels enjeux actuels et quelles perspectives ?

Aujourd'hui, pour mieux comprendre l'organisation anatomique et fonctionnelle du cerveau du nourrisson, de nouveaux défis et de nouvelles opportunités émergent avec les avancées récentes de nouvelles technologies dont il est aisé d'imaginer le potentiel pour l'étude du neurodéveloppement.

#### *Études longitudinales et grandes bases de données*

Les calendriers d'acquisitions sensorimotrices et cognitives, et les niveaux de compétences atteints peuvent varier d'un enfant à l'autre, et il arrive que d'éventuels retards soient comblés par la suite. Évaluer si ce développement se déroule de façon typique ou non requiert alors d'évaluer l'enfant à différents âges, idéalement jusqu'à l'âge adulte. Mais réaliser un tel suivi constitue un véritable défi pour de multiples raisons, comme l'engagement des familles et l'évolution technique des machines au cours du temps.

La combinaison de l'IRM avec l'électro- et la magnétoencéphalographie (EEG/MEG) chez le même enfant est aussi une voie d'exploration<sup>14</sup>, notamment pour suivre le développement fonctionnel sur le plan clinique. Par rapport à l'IRM, l'EEG est une méthode souple, facilement utilisable chez l'enfant, et elle permet d'étudier les vitesses de traitement et la variabilité des réponses. Couplées aux mesures anatomiques IRM, également accessibles dans beaucoup d'hôpitaux, ces informations devraient permettre une caractérisation clinique plus précise et fiable des nourrissons, et de suivre l'efficacité de remédiations précoces.

De telles études cliniques requièrent néanmoins la définition de « normes », sur des groupes d'enfants suffisamment larges (>100), afin de caractériser les trajectoires communes, la variabilité entre individus et de réaliser des comparaisons. C'est pourquoi, depuis la fin des années 2000, les équipes de recherche se regroupent en consortiums pour mettre en place des bases de données multimodales et longitudinales<sup>15</sup> de grande taille avec des explorations cérébrales, comportementales et des informations cliniques et familiales. Ces bases de données, en accès ouvert à la communauté scientifique internationale, s'inscrivent dans une perspective d'*open science* devenue incontournable, d'autant plus que la recherche scientifique est de plus en plus questionnée par le grand public, en particulier dans le domaine médical. L'analyse de ces bases de données ouvre des perspectives importantes pour mettre en évidence des effets développementaux subtils requérant une puissance

<sup>14</sup> Dubois J. Multi-modal MRI: Applications to early brain development..., *op. cit.*

<sup>15</sup> Par exemple, le *developing Human Connectome Project* (dHCP) financé par l'Union Européenne en 2013 : <https://www.developingconnectome.org/project/>

statistique suffisante, et pour tester, sur de nouveaux groupes de sujets, la reproductibilité de résultats décrits dans des publications précédentes. Mais les défis à relever sont nombreux pour gérer les données hétérogènes issues de multiples sites ou encore les données manquantes.

### *Potentiel de l'intelligence artificielle*

De telles bases de données prennent également tout leur sens dans une perspective clinique. En effet, un des enjeux majeurs de l'imagerie du nourrisson est d'améliorer le diagnostic précoce d'anomalies cérébrales et le pronostic des enfants, pour pouvoir mettre en place des stratégies dédiées et individualisées d'interventions qui, en s'appuyant sur l'intense plasticité du cerveau dans les premières années de vie, pourraient limiter la survenue ultérieure ou l'intensité de troubles sensorimoteurs et cognitifs. Les nouvelles approches d'intelligence artificielle (apprentissage automatique, apprentissage profond, apprentissage par transfert), qui sont aujourd'hui largement appliquées dans les pathologies de l'adulte, commencent à jouer un rôle important pour prédire le devenir d'un nouveau-né, à l'échelle individuelle, à partir des informations cliniques, environnementales et des mesures obtenues en imagerie cérébrale. Mais l'application robuste et fiable de ces outils requiert en amont la constitution de larges bases de données longitudinales et multicentriques dont l'importance a été soulignée précédemment. C'est par de proches collaborations entre équipes aux expertises complémentaires comme celles de l'Inserm, du CEA (NeuroSpin) et d'hôpitaux pédiatriques que peuvent voir le jour des études comme celle proposée dans un projet européen ENSEMBLE financé en 2022 par la Fondation Paralysie Cérébrale et dont l'objectif est de développer des outils d'intelligence artificielle pour le diagnostic et le pronostic de nourrissons à haut risque de paralysie cérébrale (première cause de handicap moteur de l'enfant).

### *Potentiel de l'IRM à ultra-haut ou à très bas champ magnétique*

Les années à venir devraient également être riches en découvertes suscitées par les progrès de l'IRM à ultra-haut champ magnétique. L'IRM à 7T présente un potentiel important chez l'enfant pour imager les détails des structures cérébrales en améliorant la précision des images. Mais cela nécessite de résoudre nombre de questions éthiques, techniques et méthodologiques. Limiter le dépôt de chaleur lié aux ondes de radiofréquence (pour éviter un échauffement potentiellement délétère des tissus) et gérer les artefacts de mouvements sont les premiers défis à relever lors de l'acquisition des données. À NeuroSpin (CEA), des études préliminaires chez l'adolescent à partir de 12 ans et des simulations à partir de données à 3T d'enfants entre 6 et 12 ans ont permis d'établir les premières consignes de sécurité et de mettre au point les réglages techniques optimaux en termes d'antenne, de séquences d'acquisition et d'algorithmes de correction des mouvements (projet MOSAR financé par l'ANR), dans la perspective d'utiliser prochainement l'IRM à 7T chez l'enfant de plus de 6 ans pour mieux décrire des anomalies subtiles à l'origine d'épilepsies sévères, ou mieux caractériser les anomalies du cervelet chez des enfants ayant été exposés à l'alcool pendant la grossesse. Pour le moment, seules deux équipes dans le monde (Centre Médical Universitaire de Utrecht, Pays-Bas ; King's College London, Royaume-Uni) ont commencé de telles études de faisabilité de l'IRM à 7T chez le nouveau-né.

L'IRM à champ extrême (i.e., 11,7T) repousse encore les limites de ce qui est observable, en atteignant l'échelle mésoscopique (une centaine de micromètres, soit l'échelle des colonnes corticales). Un des projets débutant à NeuroSpin (CEA) (projet p-HCP financé par l'ANR) a ainsi pour objectif d'étudier des spécimens *post mortem* de cerveaux de fœtus dès le deuxième trimestre de gestation en corrélation avec des analyses histologiques afin de détailler, avec une résolution sans précédent, les processus de prolifération neuronale et de développement des connexions, et de mieux caractériser les lésions IRM observées *in vivo* en clinique dans le cerveau du nouveau-né prématuré.

À l'opposé, des recherches explorent actuellement le potentiel de l'IRM à très bas champ magnétique (typiquement moins de 10mT) pour les soins au lit des nouveau-nés hospitalisés en unité de soins

intensifs. En effet, il reste très difficile de transporter des patients en état critique dans une IRM à cause de l'environnement magnétique qui interdit nombre d'équipements de soins médicaux. L'IRM au lit du malade serait d'un intérêt clinique majeur pour les prématurés car elle permettrait un suivi continu et en temps réel de l'éventuelle survenue de lésions cérébrales. Concevoir un tel système IRM avec un incubateur intégré et compatible avec l'environnement clinique est l'objectif d'un projet mené en collaboration entre le CEA et des hôpitaux pédiatriques parisiens (projet VLFMRI financé par l'ANR). Les perspectives ouvertes par tous ces progrès techniques récents promettent des recherches importantes, tant fondamentales que cliniques, pour les années à venir.

## **Conclusion**

Depuis le début des années 2000, les avancées des techniques d'IRM ont permis aux chercheurs et aux cliniciens de découvrir le développement anatomique et fonctionnel du cerveau avec toujours plus de précision, pour mieux comprendre ce qui sous-tend les acquisitions et les apprentissages du nourrisson. Les données collectées grâce à ces avancées et les connaissances accumulées sont également précieuses pour déchiffrer les causes complexes des troubles du neurodéveloppement, dans l'objectif de développer des stratégies de prise en charge précoce dédiées aux populations particulièrement vulnérables que sont les jeunes enfants. Les progrès continus et exponentiels des technologies d'imagerie et d'intelligence artificielle devraient encore révolutionner nos connaissances fondamentales et cliniques dans les prochaines années, ce qui fait espérer un impact important en santé publique