

Nouvelles neuro-technologies



New neurotechnologies

A. Thibaut^{a,b}
L. De Beaumont^{c,d}

^aGIGA-Consciousness, université de Liège, Liège, Belgique

^bCentre du cerveau, centre hospitalier universitaire de Liège, Liège, Belgique

^cCentre de recherche, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Canada

^dDepartment of Surgery, Faculty of Medicine, Université de Montreal, Montréal, Canada

RÉSUMÉ

L'émergence des outils de neuroimagerie (imagerie par résonance magnétique structurale, fonctionnelle et spectroscopie, tomographie par émission de positons) et de neurophysiologie telle que l'électroencéphalographie quantitative au repos ou l'étude des potentiels évoqués, est en pleine expansion, permettant de mesurer avec précision autant l'intégrité neuronale que l'activité cérébrale. Une récente méta-analyse sur les technologies émergentes réalisée par le groupe de travail sur les commotions dans le sport, présentée lors de la conférence de consensus d'Amsterdam de 2022, a mis en évidence que ces techniques peuvent être d'une grande utilité pour la recherche, tant pour le diagnostic que le pronostic des commotions cérébrales. En effet, l'utilisation des techniques de neuroimagerie ou électrophysiologie avancées, montre une sensibilité prometteuse pour l'évaluation des effets neurobiologiques aigus qui pourrait aider au diagnostic. De plus, cela permet de documenter les modifications neurophysiologiques au décours de la récupération à la suite d'une commotion cérébrale, pouvant être utiles au pronostic. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour valider leur utilisation en pratique clinique. En effet, bien que leur sensibilité à détecter une commotion cérébrale ou prédire un mauvais pronostic de récupération (symptômes post-commotionnels persistants) soit prometteuse, leur spécificité reste faible. De plus, il existe encore un nombre insuffisant des données longitudinales permettant de corrélérer les changements neurobiologiques objectivés grâce à ces techniques, aux indices de récupération (ou altérations) cliniques qui découlent d'une commotion cérébrale.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

SUMMARY

The emergence of neuroimaging tools (structural and functional magnetic resonance imaging and spectroscopy, positron emission tomography) and neurophysiology tools such as resting-state quantitative electroencephalography or the study of evoked potentials, is expanding rapidly, making it possible to accurately measure both neuronal integrity and brain activity. A recent meta-analysis carried out by the working group on emerging technologies of the Concussion in Sport Group, presented at the Amsterdam Consensus Conference 2022, highlighted that these techniques can be of great use in research, both for the diagnosis and prognosis of concussion. Indeed, the use of advanced neuroimaging or electrophysiology techniques shows promising sensitivity for assessing acute neurobiological effects, which could help in diagnosis. In addition, it is possible to document neurophysiological changes during recovery from concussion, which could be useful for prognosis. However, further research is needed to validate their use in clinical practice. Although their sensitivity in detecting concussion or predicting a poor prognosis for recovery (persistent post-concussive symptoms) is promising, their specificity remains low. In

MOTS CLÉS

Neuroimagerie
Électrophysiologie
Biomarqueur
Imagerie par résonance magnétique
Électroencéphalographie

KEYWORDS

Neuroimaging
Electrophysiology
Biomarker
Magnetic resonance imaging
Electroencephalography

Auteur correspondant :

A. Thibaut,
GIGA-Consciousness, université de Liège, avenue Hippocrate 1/11, 4000 Liège, Belgique.
Adresse e-mail :
athibaut@uliege.be

Disponible en ligne sur
[ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com) le 14 août
2024

<https://doi.org/10.1016/j.jts.2024.07.004>



addition, there is still insufficient longitudinal data to correlate the neurobiological changes observed using these techniques with the clinical recovery indices (or alterations) following concussion.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

L'utilisation d'outils de neuroimagerie et neurophysiologie est en pleine expansion, permettant de mesurer avec précision autant l'intégrité neuronale que l'activité cérébrale. Ce domaine est très promoteur puisque les outils de neuroimagerie conventionnels, telle la tomодensitométrie (ou *CT-scan*) peuvent ne pas être suffisamment sensibles pour détecter des altérations neuronales macro-structurelles à la suite d'une commotion cérébrale. Outre la tomодensitométrie, d'autres techniques permettent d'étudier l'intégrité structurelle et fonctionnelle du cerveau à plusieurs niveaux, comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM classique, IRM fonctionnelle [IRMf], imagerie par diffusion [IRMd], spectroscopie par résonance magnétique du proton [1H-MRS]), la tomographie par émission de positons (TEP), la magnétoencéphalographie (MEG), l'électroencéphalographie (EEG) ou la spectroscopie fonctionnelle dans le proche infrarouge (fNIRS). L'intérêt de ces outils est de fournir une évaluation des lésions micro-structurelles, lesquelles ne sont pas détectables via les outils conventionnels (IRM contraste T1 ou *CT-scan*), ou de possibles altérations fonctionnelles. L'IRM représente une technique de choix pour évaluer ces altérations micro-structurelles de la matière blanche (DTI), grise ou micro-hémorragiques (SWI).

La 1H-MRS est une autre technique d'imagerie qui permet de quantifier les concentrations de métabolites tels que le N-acétylaspartate (NAA), la créatine (Cr), la choline (Cho), le myo-inositol (ml) ou encore le glutamate + glutamine (Glx) dans des régions cérébrales spécifiques. Des modifications longitudinales de la concentration de ces marqueurs peuvent indiquer une perturbation de l'homéostasie neurochimique de la région du cerveau ciblée (CR, Cho), ainsi qu'indiquer de possibles modifications de l'intégrité neuronale (NAA), la présence d'atrophie cérébrale (Glx) ou d'activité neuro-inflammatoire (ml).

Parallèlement, des analyses fonctionnelles peuvent être réalisées sur base de l'activité BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) qui repose sur une mesure de la réponse hémodynamique en utilisant pour l'IRMf, les propriétés magnétiques du sang (dé)oxygéné, et pour la fNIRS qui se base sur les changements dans l'absorption de la lumière. Ces évaluations peuvent être réalisées au repos afin de mesurer l'activité cérébrale dans des régions d'intérêt ou réseaux spécifiques tels que le réseau du mode par défaut, soit en réponse à une tâche telle qu'une tâche cognitive afin d'évaluer une possible altération de l'activité cérébrale en réponse à la fonction cognitive évaluée.

Un autre type d'analyses fonctionnelles peut être réalisé grâce à l'EEG, lequel capte les champs électriques au niveau du cuir chevelu, provenant de la sommation des potentiels post-synaptiques des neurones pyramidaux dans le cortex et qui peut mesurer l'activité cérébrale globale d'une région corticale spécifique ou la synchronisation entre plusieurs régions corticales (nommée connectivité). L'EEG peut également se réaliser au repos, afin de mesurer l'activité corticale par défaut ou en réponse à une tâche spécifique, tout comme pour l'IRMf.

Enfin, la TEP utilise des traceurs radioactifs spécifiques tels que le glucose marqué au fluor (fluorodésoxyglucose – FDG) afin d'obtenir une mesure dérivée du métabolisme cérébral. D'autres radioligands ont plus récemment vu le jour et montrent une affinité accrue à diverses toxines s'accumulant dans le cerveau. Parmi ceux-ci, le ligand TSPO (*translocator protein*) permet de quantifier et de localiser la dispersion de la réponse neuro-inflammatoire. D'autres radioligands permettent désormais d'étudier in vivo l'accumulation de protéines Tau ou d'amyloïdes dans le cerveau ainsi que l'intégrité du système cholinergique, lesquels sont des substrats biologiques clés dans plusieurs maladies neurodégénératives.

Ces outils de neuroimagerie et neurophysiologie de pointe ont fait l'objet d'un groupe de travail du *Concussion in Sport Group*. La récente méta-analyse publiée par le groupe de travail sur le « Rôle des biomarqueurs et des technologies émergentes dans la définition et l'évaluation de la récupération neurobiologique après une commotion liée au sport », rapporte un nombre important d'articles qui ont étudié l'intérêt de ces technologies émergentes pour le diagnostic aigu de la commotion cérébrale ou le suivi de la récupération neurobiologique [1]. Cette méta-analyse, qui porte sur 205 études, inclut 81 articles sur la neuroimagerie (essentiellement en IRM) et 29 sur l'EEG.

En ce qui concerne l'IRM, les résultats de la méta-analyse confirment la faible utilité de l'IRM clinique classique en aigu pour le diagnostic de la commotion, puisque celle-ci n'induit pas directement d'altération neuronale macroscopique. A contrario, les outils avancés d'IRM se sont avérés utiles afin d'investiguer les répercussions micro-structurelles et fonctionnelles. En effet, comme souligné dans la récente méta-analyse de Tabor et al., à partir de 72 heures post-commotion, les séquences avancées en IRMd ou l'IRMf (au repos ou mesurée à la suite d'une tâche) mettent en évidence des altérations suite à la commotion cérébrale de manière robuste [1]. Cependant, les résultats observés dans ces différentes études sont parfois contradictoires et de nombreuses limitations existent encore.

De manière succincte et non exhaustive, les différentes séquences IRM permettent de mettre en évidence des micro-hémorragies, une atteinte de la matière blanche et des altérations fonctionnelles objectivées à la suite d'une commotion cérébrale. En effet, il a été démontré qu'une commotion cérébrale induit des microhémorragies de manière diffuse dans les 24 h qui suivent la commotion [2]. Cependant, suite à une résorption de ces microhémorragies dans les mois qui suivent la commotion, cette technique semble moins sensible pour détecter ce type d'altérations en phase chronique. A contrario, des différences ont été démontrées au-delà de 30 jours post-commotion, et ce, même en cas de récupération clinique en ce qui concerne l'évaluation de la matière blanche, avec une diminution de la fraction d'anisotropie [3], ainsi que pour l'IRMf mesurée au repos, dont la connectivité au sein de réseaux spécifiques s'est avérée altérée [4]. Pour cette dernière, une diminution de la connectivité de plusieurs réseaux clés a été identifiée tels que le réseau du mode par défaut et le réseau exécutif pour une revue, voire [5]. Cependant, la

direction de ces observations est parfois mitigée dans la littérature, puisqu'une augmentation de la connectivité du réseau du mode par défaut a notamment été démontrée un mois après la commotion [6]. Parallèlement à cette mesure de connectivité au sein d'un réseau spécifique, une altération du niveau d'activation BOLD au niveau de la région d'intérêt telle que le cortex préfrontal dorsolatéral est rapportée lors de tâches cognitives [7], ainsi qu'une altération de l'anti-corrélation entre le réseau du mode par défaut et le réseau attentionnel dorsal [7]. Ces altérations fonctionnelles tant d'une région spécifique (préfrontale) qu'en sein d'un réseau (mode par défaut, exécutif), peuvent souligner la présence de mécanismes compensatoires qui pourraient sous-tendre l'utilisation de ressources cognitives accrues lors de l'exécution de tâches cognitives soutenues.

Enfin, récemment Woodrow et al. ont mis en évidence dans une étude longitudinale sur une large cohorte de patients ayant subi, ou non, une commotion cérébrale, une augmentation de la connectivité (hyper-connectivité) entre le thalamus et le cortex dans la cohorte de patients commotionnés, prédictive de symptômes persistants [8]. Cette hyper-connectivité au stade aigu pourrait souligner l'activation de mécanismes compensatoires pathologiques qui pourraient se traduire en altérations chroniques liées aux symptômes persistants.

En ce qui concerne l'étude de certains métabolites, grâce à la 1H-MRS les résultats sont, à l'heure actuelle, encore mitigés. On peut cependant mettre en évidence une diminution robuste de N-acétylaspartate (NAA) comme mise en évidence par une récente méta-analyse [9].

En résumé, concernant l'IRM, bien qu'un nombre important d'études ait été publié ces dernières années, avec un nombre grandissant chaque année, aucune conclusion claire n'a pu être tirée quant à l'intérêt de ces séquences IRM et analyses de pointe, tant pour le diagnostic que le pronostic de la commotion cérébrale et des symptômes persistants. Néanmoins, dans leur récente méta-analyse [1], les auteurs mettent en évidence que les résultats actuels renforcent la théorie selon laquelle la récupération (neuro-)physiologique persiste plus longtemps que la récupération clinique à la suite d'une commotion cérébrale. En effet, les altérations micro-structurelles et fonctionnelles peuvent être présentes chez des patients n'ayant pas de symptômes cliniques et persister au-delà de la récupération fonctionnelle [10]. Comme perspective, les chercheurs et cliniciens devraient évaluer le potentiel de la combinaison de l'étude des altérations micro-structurelles, de la matière blanche et des altérations fonctionnelles combinées. Cette approche quantitative pourrait s'avérer utile tant pour le diagnostic que le pronostic, mais également pour la compréhension des mécanismes qui sous-tendent l'émergence de symptômes persistants. Cependant, la disponibilité de ces techniques (nécessité de se rendre dans un centre spécialisé et outillé) rend complexe l'implémentation clinique de ces approches.

Les technologies d'électrophysiologie avancées (EEG, fNIRS), grâce à leur caractère non invasif et donc sûr, leurs relatifs faibles coûts et leurs disponibilités, par rapport à d'autres techniques de neuroimagerie telles que l'IRM, représentent une alternative de choix pour le diagnostic et le pronostic de la commotion cérébrale. Concernant l'EEG et l'analyse quantitative, une augmentation des fréquences lentes et une diminution des fréquences rapides sont observées de manière reproductible [11]. D'autres approches, telles que la mesure de la cohérence (connectivité fonctionnelle entre deux

régions ou paire d'électrodes) ou des approches utilisant le *machine learning*, ont été étudiées avec des résultats prometteurs comme le souligne une récente revue systématique [11]. En ce qui concerne la réponse électrophysiologique à un stimulus auditif ou visuel (potentiels évoqués), de nombreuses études ont été réalisées, principalement en évaluant la réponse P300 (impliquée dans les processus cognitifs). Ces études rapportent des résultats variables, avec une prédominance vers une diminution de l'amplitude des réponses et/ou une latence plus importante (ex. : [12–15]), éléments qui peuvent sous-tendre des capacités cognitives altérées. Cependant, des études multicentriques sur de grandes cohortes de patients impliquant la mise au point de données normatives pour des protocoles d'évaluation fixes doivent encore aboutir avant de pouvoir introduire ces outils comme critère diagnostique ou marqueur pronostique. En effet, dans le cadre d'une utilisation clinique, un résultat au niveau de l'individu est attendu et non au niveau du groupe (comparaison entre une cohorte de sujets pathologiques et sains).

Il est également important de souligner qu'à l'heure actuelle bien que les outils de neuroimagerie et d'électrophysiologie démontrent une bonne sensibilité, leur spécificité est souvent faible. En d'autres mots, au niveau de l'individu, une altération du marqueur étudié est présente dans la grande majorité des personnes souffrant d'une commotion cérébrale. Néanmoins, ces marqueurs tendent à détecter des anomalies semblables dans de nombreuses autres pathologies du système nerveux central. Cette faible spécificité rend difficile l'interprétation d'un résultat positif au niveau de l'individu et limite donc leur implémentation en pratique clinique.

En conclusion, bien que le nombre d'études ait augmenté ces dernières années, aucun consensus n'est envisageable à ce jour pour l'utilisation de ces nouvelles technologies dans le cadre du diagnostic ou du pronostic de la commotion cérébrale. Cependant, les résultats actuels convergent pour souligner la présence d'altérations micro-structurelles et fonctionnelles tant aux stades aigus que chroniques chez des patients ayant subi une commotion cérébrale et présentant des symptômes (sub-)cliniques.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] Tabor JB, Brett BL, Nelson L, Meier T, Penner LC, Mayer AR, et al. Role of biomarkers and emerging technologies in defining and assessing neurobiological recovery after sport-related concussion: a systematic review. *Br J Sports Med* 2023;57:789–97. doi: [10.1136/BJSPO RTS-2022-106680](https://doi.org/10.1136/BJSPO RTS-2022-106680).
- [2] Helmer KG, Pasternak O, Fredman E, Preciado RI, Koerte IK, Sasaki T, et al. Hockey concussion education project, part 1. Susceptibility-weighted imaging study in male and female ice hockey players over a single season. *J Neurosurg* 2014;120:864–72. doi: [10.3171/2013.12.JNS132093](https://doi.org/10.3171/2013.12.JNS132093).
- [3] Churchill NW, Caverzasi E, Graham SJ, Hutchison MG, Schweizer TA. White matter during concussion recovery: comparing diffusion tensor imaging (DTI) and neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI). *Hum Brain Mapp* 2019;40:1908–18. doi: [10.1002/HBM.24500](https://doi.org/10.1002/HBM.24500).



- [4] Manning KY, Llera A, Dekaban GA, Bartha R, Barreira C, Brown A, et al. Linked MRI signatures of the brain's acute and persistent response to concussion in female varsity rugby players. *Neuroimage Clin* 2019;21:101627. doi: [10.1016/J.NICL.2018.101627](https://doi.org/10.1016/J.NICL.2018.101627).
- [5] Morelli N, Johnson NF, Kaiser K, Andreatta RD, Heebner NR, Hoch MC. Resting state functional connectivity responses post-mild traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 2021;35:1326–37. doi: [10.1080/02699052.2021.1972339](https://doi.org/10.1080/02699052.2021.1972339).
- [6] Van Der Horn HJ, Scheenen ME, De Koning ME, Liemburg EJ, Spikman JM, Van Der Naalt J. The default mode network as a biomarker of persistent complaints after mild traumatic brain injury: a longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *J Neurotrauma* 2017;34:3262–9. doi: [10.1089/NEU.2017.5185](https://doi.org/10.1089/NEU.2017.5185).
- [7] van der Horn HJ, Liemburg EJ, Scheenen ME, de Koning ME, Spikman JM, van der Naalt J. Post-concussive complaints after mild traumatic brain injury associated with altered brain networks during working memory performance. *Brain Imaging Behav* 2016;10(4):1243–53. doi: [10.1007/s11682-015-9489-y](https://doi.org/10.1007/s11682-015-9489-y).
- [8] Woodrow RE, Winzeck S, Luppi AI, Kelleher-Unger IR, Spindler LRB, Wilson JTL, et al. Acute thalamic connectivity precedes chronic post-concussive symptoms in mild traumatic brain injury. *Brain* 2023;146:3484–99. doi: [10.1093/BRAIN/AWAD056](https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAD056).
- [9] Joyce JM, La PL, Walker R, Harris AD. Magnetic resonance spectroscopy of traumatic brain injury and subconcussive hits: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2022;39:1455–76. doi: [10.1089/NEU.2022.0125](https://doi.org/10.1089/NEU.2022.0125).
- [10] Kamins J, Bigler E, Covassin T, Henry L, Kemp S, Leddy JJ, et al. What is the physiological time to recovery after concussion? A systematic review. *Br J Sports Med* 2017;51:935–40. doi: [10.1136/BJSPORTS-2016-097464](https://doi.org/10.1136/BJSPORTS-2016-097464).
- [11] Amico F, Koberda JL. Quantitative electroencephalography objectivity and reliability in the diagnosis and management of traumatic brain injury: a systematic review. *Clin EEG Neurosci* 2023. doi: [10.1177/15500594231202265](https://doi.org/10.1177/15500594231202265). p. 15500594231202265.
- [12] Lavoie ME, Dupuis F, Johnston KM, Leclerc S, Lassonde M. Visual p300 effects beyond symptoms in concussed college athletes. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:55–73. doi: [10.1076/JCEN.26.1.55.23936](https://doi.org/10.1076/JCEN.26.1.55.23936).
- [13] Baillargeon A, Lassonde M, Leclerc S, Ellemberg D. Neuropsychological and neurophysiological assessment of sport concussion in children, adolescents and adults. *Brain Inj* 2012;26:211–20. doi: [10.3109/02699052.2012.654590](https://doi.org/10.3109/02699052.2012.654590).
- [14] Clayton G, Davis N, Holliday A, Joffe D, Oakley DS, Palermo FX, et al. In-clinic event related potentials after sports concussion: a 4-year study. *J Pediatr Rehabil Med* 2020;13:81–92. doi: [10.3233/PRM-190620](https://doi.org/10.3233/PRM-190620).
- [15] Sicard V, Harrison AT, Moore RD. Psycho-affective health, cognition, and neurophysiological functioning following sports-related concussion in symptomatic and asymptomatic athletes, and control athletes. *Sci Rep* 2021;11:13838. doi: [10.1038/S41598-021-93218-4](https://doi.org/10.1038/S41598-021-93218-4).