



Neuro-imagerie fonctionnelle ultrasonore : vers une meilleure compréhension de la physiologie et de la physiopathologie des douleurs aiguës et chroniques

L. Delay, M. Tanter, Sophie Pezet

► To cite this version:

L. Delay, M. Tanter, Sophie Pezet. Neuro-imagerie fonctionnelle ultrasonore : vers une meilleure compréhension de la physiologie et de la physiopathologie des douleurs aiguës et chroniques. *Douleur et Analgésie*, 2022, 35 (4), pp.251-259. <10.3166/dea-2022-0237>. <hal-03912279>

HAL Id: hal-03912279

<https://hal.science/hal-03912279v1>

Submitted on 23 Dec 2022

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

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



HAL Authorization

Douleur et Analgésie

Titre (en français)

Neuroimagerie fonctionnelle ultrasonore : vers une meilleure compréhension de la physiologie et de la physiopathologie des douleurs aiguës et chroniques

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	DOULEUR_ANALG-D-22-00021
Article Type:	Mise au point/ Revue de la littérature
Full Title:	Titre (en français) Neuroimagerie fonctionnelle ultrasonore : vers une meilleure compréhension de la physiologie et de la physiopathologie des douleurs aiguës et chroniques
Corresponding Author:	Mme PEZET, PhD Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris: ESPCI Paris PARIS, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris: ESPCI Paris
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Lauriane DELAY, PhD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Lauriane DELAY, PhD Mickael TANTER, PhD Mme PEZET, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Alors que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est toujours à ce jour la modalité d'imagerie cérébrale profonde de référence, une nouvelle technique d'imagerie émergente, développée dans notre laboratoire permet, d'augmenter considérablement la sensibilité de l'imagerie ultrasonore aux flux sanguins dans les petits vaisseaux chez les rongeurs. Cette modalité peut, du fait de sa grande sensibilité, son excellente résolution spatiale (100 µm) et temporelle (200 msec) identifier les variations subtiles de flux sanguin lors de l'activité cérébrales. Elle donne ainsi accès à l'activité de zones cérébrales, spinales ou du ganglion trigéminal fonctionnellement activées par une tâche ou une stimulation sensorielle chez le rongeur. Du fait de sa petite taille et de sa versatilité, ces études peuvent être réalisées chez l'animal (rongeur, ferret et macaque non-humain) éveillé, calme ou au cours de tâches comportementales, évitant ainsi les biais connus de l'anesthésie lors des études fonctionnelles cérébrales.</p> <p>Dans le domaine d'étude de la douleur, elle a le potentiel d'étudier de façon plus facile et sensible le réseau de zones activées par des stimuli sensoriels ou nociceptifs, mais également la dynamique des réseaux neuronaux impliqués dans la transmission, l'intégration et la modulation des informations douloureuses (via l'étude de la connectivité fonctionnelle).</p> <p>Après une brève introduction sur cette modalité technique et les avancées qu'elle a permis d'apporter à ce jour dans le domaine des neurosciences, cet article fait le point sur les études précliniques de notre équipe dans le domaine de la douleur et conclut par les perspectives ouvertes par cette technologie en clinique humaine.</p>
Keywords:	Pain, neuroimaging, fUS, functional ultrasound, brain, spinal cord, trigeminal ganglion

Résumé en anglais (250 words)

While functional magnetic resonance imaging is still the reference deep brain imaging modality, a new emerging imaging technique, developed in our laboratory ("Physics for Medicine", Inserm, CNRS, ESPCI) allows, via the transmission of ultrasonic plane waves at ultrafast frame rates, to significantly increase the sensitivity of ultrasound imaging to blood flows in small vessels in rodents. Due to its high sensitivity, excellent spatial resolution (100 μm) and temporal resolution (200 msec), this modality can identify the brain, spinal or trigeminal ganglion areas functionally activated by a sensory stimulation or a task in rodents. Due to its small size and versatility, some studies were carried out in awake animals (rodents, ferrets and non-human macaques), calm or during behavioral tasks.

In the field of pain studies, it has the potential to study in an easier and more sensitive way the network of areas activated by sensory or nociceptive stimuli, but also the dynamics of neural networks involved in the transmission, integration and modulation of painful information (via the study of functional connectivity).

After a brief introduction on this technical modality and the advances they have made to date in the field of neuroscience, this article describes of the preclinical studies previously published by our team in the field of pain and concludes with the prospects opened by this technology in human clinics.

Résumé en français (250 mots)

Alors que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est toujours à ce jour la modalité d'imagerie cérébrale profonde de référence, une nouvelle technique d'imagerie émergente, développée dans notre laboratoire permet, d'augmenter considérablement la sensibilité de l'imagerie ultrasonore aux flux sanguins dans les petits vaisseaux chez les rongeurs. Cette modalité peut, du fait de sa grande sensibilité, son excellente résolution spatiale (100 μm) et temporelle (200 msec) identifier les variations subtiles de flux sanguin lors de l'activité cérébrales. Elle donne ainsi accès à l'activité de zones cérébrales, spinales ou du ganglion trigéminal fonctionnellement activées par une tâche ou une stimulation sensorielle chez le rongeur. Du fait de sa petite taille et de sa versatilité, ces études peuvent être réalisées chez l'animal (rongeur, ferret et macaque non-humain) éveillé, calme ou au cours de taches comportementales, évitant ainsi les biais connus de l'anesthésie lors des études fonctionnelles cérébrales.

Dans le domaine d'étude de la douleur, elle a le potentiel d'étudier de façon plus facile et sensible le réseau de zones activées par des stimuli sensoriels ou nociceptifs, mais également la dynamique des réseaux neuronaux impliqués dans la transmission, l'intégration et la modulation des informations douloureuses (via l'étude de la connectivité fonctionnelle).

Après une brève introduction sur cette modalité technique et les avancées qu'elle a permis d'apporter à ce jour dans le domaine des neurosciences, cet article fait le point sur les études précliniques de notre équipe dans le domaine de la douleur et conclut par les perspectives ouvertes par cette technologie en clinique humaine.



Titre (en français)

Neuroimagerie fonctionnelle ultrasonore : vers une meilleure compréhension de la physiologie et de la physiopathologie des douleurs aiguës et chroniques

Title (en anglais)

Ultrasonic functional neuroimaging: towards a better understanding of the physiology and pathophysiology of acute and chronic pain

Auteurs/Authors

DELAY Lauriane, TANTER Mickael et PEZET Sophie

Affiliations

Institut Physique pour la Médecine Paris, INSERM U1273, ESPCI Paris, CNRS UMR 8063, PSL Université Recherche, Paris

Auteur de correspondance/ Corresponding author (adresse/ address, téléphone/phone, email)

Mme Sophie PEZET, Laboratoire « Physique pour la Médecine Paris », INSERM U1273, 17 rue Moreau, 75012 Paris, France, Tel : +33 1 80 96 30 74, e-mail : sophie.pezet@espci.fr

Remerciements / Acknowledgments

Les auteurs tiennent à remercier le CNRS, l'Inserm et l'ESPCI pour leur soutien financier, ainsi que l'Agence Nationale de la recherche pour le financement du projet 'PINCH' (18-CE37-0005-01).

Déclaration des conflits d'intérêt / Conflict of interest statement

M. Tanter est cofondateur et actionnaire de la société Iconeus, qui commercialise des échographes précliniques. De plus, il est co-inventeur de plusieurs brevets dans le domaine de l'échographie neurofonctionnelle et de l'échographie ultrarapide. MT n'a pas d'autre conflit

d'intérêts financier, ni de conflit d'intérêts non financier. Tous les autres auteurs n'ont aucun
conflit d'intérêts financier ou non financier.

Résumé en français (250 mots)

Alors que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est toujours à ce jour la modalité d'imagerie cérébrale profonde de référence, une nouvelle technique d'imagerie émergente, développée dans notre laboratoire permet, d'augmenter considérablement la sensibilité de l'imagerie ultrasonore aux flux sanguins dans les petits vaisseaux chez les rongeurs. Cette modalité peut, du fait de sa grande sensibilité, son excellente résolution spatiale (100 μm) et temporelle (200 msec) identifier les variations subtiles de flux sanguin lors de l'activité cérébrales. Elle donne ainsi accès à l'activité de zones cérébrales, spinales ou du ganglion trigéminal fonctionnellement activées par une tâche ou une stimulation sensorielle chez le rongeur. Du fait de sa petite taille et de sa versatilité, ces études peuvent être réalisées chez l'animal (rongeur, ferret et macaque non-humain) éveillé, calme ou au cours de tâches comportementales, évitant ainsi les biais connus de l'anesthésie lors des études fonctionnelles cérébrales.

Dans le domaine d'étude de la douleur, elle a le potentiel d'étudier de façon plus facile et sensible le réseau de zones activées par des stimuli sensoriels ou nociceptifs, mais également la dynamique des réseaux neuronaux impliqués dans la transmission, l'intégration et la modulation des informations douloureuses (via l'étude de la connectivité fonctionnelle).

Après une brève introduction sur cette modalité technique et les avancées qu'elle a permis d'apporter à ce jour dans le domaine des neurosciences, cet article fait le point sur les études précliniques de notre équipe dans le domaine de la douleur et conclut par les perspectives ouvertes par cette technologie en clinique humaine.

Résumé en anglais (250 words)

While functional magnetic resonance imaging is still the reference deep brain imaging modality, a new emerging imaging technique, developed in our laboratory ("Physics for Medicine", Inserm, CNRS, ESPCI) allows, via the transmission of ultrasonic plane waves at ultrafast frame rates, to significantly increase the sensitivity of ultrasound imaging to blood flows in small vessels in rodents. Due to its high sensitivity, excellent spatial resolution (100 μm) and temporal resolution (200 msec), this modality can identify the brain, spinal or trigeminal ganglion areas functionally activated by a sensory stimulation or a task in rodents. Due to its small size and versatility, some studies were carried out in awake animals (rodents, ferrets and non-human macaques), calm or during behavioral tasks.

In the field of pain studies, it has the potential to study in an easier and more sensitive way the network of areas activated by sensory or nociceptive stimuli, but also the dynamics of neural networks involved in the transmission, integration and modulation of painful information (via the study of functional connectivity).

After a brief introduction on this technical modality and the advances they have made to date in the field of neuroscience, this article describes of the preclinical studies previously published by our team in the field of pain and concludes with the prospects opened by this technology in human clinics.

Texte principal/

Préambule

L'imagerie échographique est une modalité d'imagerie extrêmement utilisée en pratique clinique du fait de sa capacité à diagnostiquer un très grand nombre de pathologies des tissus mous du corps humain, de sa simplicité d'utilisation et de son relatif faible coût.

Comme nous le décrirons dans cette revue, l'imagerie ultrasonore a connu un bouleversement majeur, avec le développement et l'utilisation dans le domaine des neurosciences de l'imagerie ultrasonore ultrarapide ; technique développée par l'équipe de Mickael Tanter à l'Institut Langevin [1], à l'ESPCI Paris. Née d'une collaboration entre le laboratoire de Mickael Tanter et Sophie Pezet, neurobiologiste à l'ESPCI, cette technique est actuellement utilisée pour l'étude de la douleur. Après une description de l'utilisation des ultrasons interventionnels dans le traitement de la douleur, cette revue décrira l'imagerie ultrasonore ultrarapide, les avancées majeures qu'elle a apporté à ce jour dans le domaine des neurosciences et enfin dans le domaine de la douleur.

I. Ultrasons interventionnels dans le traitement de la douleur

Les ultrasons ont été utilisés auparavant dans le domaine de la douleur de façon interventionnelle. De façon focalisée ou non, ils ont été utilisés chez l'homme et l'animal pour réaliser des stimulations de tissus périphériques comme la peau ou des nerfs périphériques. Généralement utilisé à des intensités intenses (iFU : Intense Focalized Ultrasound), cet effet qui est dû à la force de radiation des ultrasons, peut être utilisé pour définir le seuil de sensibilité mécanique, allodynique ou hyperalgique. Au-delà d'une certaine intensité (HIFU (high-Intensity Focused Ultrasound, ou ultrasons focalisés à haute intensité)), les ultrasons entraînent une élévation de température importante dans la zone focale, lèsent le nerf et induisent une dégénérescence nerveuse par effet d'ablation thermique [2]. Le champ d'application des HIFU est très vaste

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

puisque'à ce jour, c'est une approche thérapeutique lytique utilisée dans le traitement de certains cancers mais aussi le traitement de pathologies neurologiques comme le tremblement essentiel. Utilisée conjointement à l'imagerie par résonance magnétique qui permet le guidage lors de la procédure, elle a été utilisée dans le traitement des douleurs des cancers osseux, via la destruction de la tumeur osseuse, ou des lésions centrales, comme des thalamotomies latérales. Ces lésions, qui produisent une élévation de température tissulaire jusqu'à 51-64°C induisent une réduction très significative de la douleur chronique chez les patients souffrant de douleur neuropathique résistant aux traitements pharmacologiques.

Enfin, à faible intensité (Light-Intensity Focused Ultrasound, LIFU) n'induisant pas d'élévation de température et de lésion irréversible des tissus cérébraux, les ultrasons peuvent être utilisés pour activer ou désactiver les fonctions cérébrales de façon transitoire. Ce mécanisme de 'neuromodulation' décrit initialement chez le rat et la souris, est capable d'induire des mouvements de la queue ou des vibrisses, puis a été réalisé chez le macaque non humain (voir pour revue [3]). Du fait des propriétés anti-inflammatoires du LIFU, elle réduit l'inflammation périphérique induite par une lésion nerveuse, réduisant ainsi l'allodynie et l'hyperalgie dans des modèles animaux [3], et permet une amélioration de la qualité de vie chez les patients présentant une douleur neuropathique.

II. La neuroimagerie fonctionnelle ultrasonore et ses applications

2.1. Les outils de neuroimagerie fonctionnelle

Contrairement à la neuroimagerie structurelle qui étudie l'anatomie cérébrale, la neuroimagerie fonctionnelle permet de mesurer l'activité des différentes régions cérébrales impliquées dans une tâche au cours du temps. Elle regroupe différentes techniques basées sur l'étude directe ou indirecte de l'activité neuronale. L'étude directe comprend l'électroencéphalographie (EEG qui mesure l'activité de groupes de neurones avec des électrodes de surface) et la

magnétoencéphalographie (MEG qui mesure les champs magnétiques dus à l'activité électrique des neurones). Les autres techniques indirectes de neuroimagerie étudient l'activité cérébrale en mesurant différentes composantes du couplage neurovasculaire : la désoxygénation locale (signal BOLD mesuré en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou par fluorescence en imagerie spectroscopique proche infrarouge fonctionnelle (fNIRS)), la consommation de glucose (tomographie par émission de positrons (TEP)), via l'utilisation d'isotopes radioactifs injectés par voie intraveineuse).

Toutes ces techniques ont des avantages et des inconvénients. Les résolutions spatiales et temporelle de ces techniques, ainsi que leur sensibilité et leur portabilité sont des éléments décisifs dans le choix de celles-ci (Tableau 1).

2.1. L'imagerie ultrasonore ultrarapide

L'imagerie ultrasonore (ou échographique) repose sur l'émission d'ondes mécaniques dites de compression pour sonder les propriétés d'un milieu. La propagation des ondes dépend des propriétés mécaniques du milieu qu'elles traversent et permet de capter des ondes rétrodiffusées représentatives des propriétés de ce milieu.

Plutôt que de balayer l'image en focalisant ligne par ligne comme est réalisée l'imagerie échographique classique sur la quasi-totalité des échographes cliniques actuels, l'originalité de l'imagerie ultrasonore ultrarapide développée par l'équipe de M. Tanter repose sur la transmission successive d'ondes planes, permettant d'insonifier le milieu dans son entier en une seule fois [4]. L'analyse des échos rétrodiffusés de cette onde permet de reconstruire, en une seule fois, une image complète de ce milieu. Ajoutée à l'utilisation d'algorithmes de traitements de données de pointe, la cadence d'imagerie est fortement augmentée, passant typiquement de 50 images par seconde à plusieurs milliers d'images par seconde, ce qui permet d'imager des phénomènes rapides, ce qui n'était pas possible auparavant.

Cette forte augmentation de la cadence permet paradoxalement l'imagerie de flux beaucoup plus lents (mm/sec, c'est-à-dire à des flux au niveau des artérioles) en permettant de discriminer de façon beaucoup plus précise les mouvements du sang par rapport aux mouvements des tissus et ainsi d'avoir ainsi une excellente sensibilité aux variations de flux sanguin locaux.

Revue des processus physique mis en jeux, voir : [5]

2.2. La neuroimagerie fonctionnelle ultrasonore

La neuroimagerie fonctionnelle par ultrasons part du principe que, du fait du couplage

neurovasculaire, au cours d'une tâche (cognitive, ou somatosensorielle), l'activité électrophysiologique neuronale entraîne une augmentation locale du volume sanguin cérébral (VSC) que l'on détecte par imagerie ultrasonore ultrarapide. Nommée 'Imagerie fonctionnelle ultrasonore' (ifUS), ces études sont réalisées chez un sujet éveillé ou anesthésié et étudient les variations du signal Doppler au cours du temps et en particulier les variations hémodynamiques corrélées avec le patron de stimulation.

Les atouts de cette technique très sensible, mais aussi portable, lui ont valu un large engouement dans le domaine des neurosciences, comme le relate la fresque présentée en Figure 1.

2.3.1 Utilisation de l'ifUS chez l'animal

- Une série d'études chez le rongeur anesthésié a utilisé l'ifUS pour déterminer les zones fonctionnellement activées par des stimuli olfactifs [6], somatosensoriels [7, 8] et visuels [9]. Une majorité de ces études ont été réalisées en imagerie bidimensionnelle. Cependant, du fait du développement de sondes tridimensionnelles aux performances grandissantes, l'imagerie de l'entièreté du cerveau du rongeur commence à être possible [10], ouvrant un champ encore inexploré d'études fonctionnelles d'un grand nombre de zones cérébrales, espacées spatialement, mais aussi dans des structures cérébrales profondes. Seule l'ifUS permet d'allier ces deux aspects.
- De par sa portabilité, l'ifUS a été utilisée chez l'animal éveillé. Cette technique est totalement non invasive chez la souris. Du fait de l'atténuation des ultrasons au niveau du crâne et des aberrations faites par celui-ci, la chirurgie implantatoire est nécessaire par contre pour les modèles animaux tels que le rat, le furet ou encore le primate ; chirurgie au cours de laquelle l'os du crâne est remplacé par du plastique biocompatible

laissant passer les ultrasons. Cette chirurgie permet l'implantation de porte-sondes dédiés à l'espèce qui permettent ensuite une habitude des animaux à l'imagerie ultrasonore, sans douleur, ni stress. Ceci a permis la description de l'organisation des cartes visuelles et des cartes de dominance oculaire chez le macaque non-humain [11], la tonotopie complète du cortex auditif chez le furet [12] et la découverte de poussées vasculaires au cours du sommeil paradoxal chez le rat [13]. Récemment, la sensibilité de cette technique et sa versatilité ont été mis à profit pour décrypter les signaux cérébraux chez le macaque non-humain et réaliser des approches d'interface cerveau-machine permettant d'imager un corrélat de l'activité neuronale impliquée dans la planification du mouvement [14].

2.3.1 Utilisation de l'ifUS chez l'Homme

Les ultrasons sont fortement atténués et aberrés par les os, conférant ainsi la principale limitation de l'ifUS en neuroimagerie clinique. Pour autant, dans certaines conditions l'ifUS a prouvé son potentiel en clinique.

En effet, chez le nouveau-né, l'ifUS est réalisable au travers de la fontanelle antérieure qui constitue une fenêtre naturelle permettant le passage des ultrasons [15] et a permis des avancées majeures pour l'imagerie cérébrale du nouveau-né. L'ifUS permet d'imager la microvasculature grâce à une résolution proche de 200 μm , de quantifier la vascularisation tissulaire en utilisant une seule modalité d'imagerie et de réaliser de l'imagerie fonctionnelle basée sur le suivi hémodynamique des changements locaux (pour revue [16]). Demene *et al.*, ont notamment pu discriminer différentes phases du sommeil et de localiser l'activité cérébrale ictale durant des crises épileptiques chez le nouveau-né prématuré [17]. L'ifUS pourrait être utilisée pour suivre, dès les premiers jours de vies, la connectivité fonctionnelle dans le cerveau des nouveau-nés pour identifier rapidement des marqueurs des anomalies fonctionnelles et du développement cérébral [18].

Alternative à l'utilisation de la cartographie par stimulation électrocorticale, l'ifUS a pu être utilisée en peropératoire chez l'homme lorsqu'une ablation chirurgicale de tumeurs cérébrales nécessite la réalisation d'une carte fonctionnelle du cerveau pour minimiser les dommages [19, 20] (Figure 2).

2.3. Étude de la connectivité fonctionnelle par imagerie ultrasonore hyperrapide

Mesurée chez le sujet calme, en l'absence de tâche ou de stimulation, la connectivité fonctionnelle est une mesure de la force de corrélation de signaux intrinsèques des zones cérébrales. Il a en effet été démontré que plus cette corrélation de signaux est forte, plus la force des réseaux neuronaux sous-jacents est forte [22].

La mesure de la connectivité fonctionnelle est donc un outil extrêmement précieux dans le domaine de la neuroimagerie qui permet d'étudier les altérations de force des réseaux cérébraux dans des pathologies neurologiques ou psychiatriques. Étant réalisée sur un sujet au calme, sans aucune action motrice ou psychique, elle peut être réalisée sur des patients atteints de déficits cognitifs ou moteurs.

Ces mécanismes sont mesurables par imagerie ultrasonore hyperrapide dans le cerveau de rats anesthésiés, mais également chez la souris éveillée calme, libre de ses mouvements [8]. De plus, cette approche est suffisamment sensible pour permettre des études pharmacologiques [23].

3. Utilisation de la neuroimagerie fonctionnelle ultrasonore pour une meilleure compréhension de la physiologie et physiopathologie douloureuses

Un point limitant dans les études précliniques et cliniques est la mesure objective de la présence et de l'intensité de la douleur ressentie par les animaux ou les patients, respectivement.

Dans les études précliniques, l'absence de communication verbale avec les animaux nécessite une évaluation indirecte de la douleur ressentie par les animaux par l'observation et la mise en place de protocoles d'analyse comportementale de la douleur. Cette évaluation couple des mesures indirectes associées au bien-être animal tel que la mesure de leur activité, du rythme cardiaque, de la prise de poids et des tests comportementaux standardisés.

En clinique, les outils utilisés sont subjectifs et ne représentent pas les changements émotionnels, cognitifs et dynamiques de la douleur. Ces outils comprennent des échelles unidimensionnelles et multidimensionnelles d'évaluations (e.g. l'échelle visuelle analogique (EVA), douleur aiguë du nouveau-né) et utilisent des questionnaires pour la caractérisation de ces douleurs.

Que ce soit en préclinique ou en clinique, en se basant sur une meilleure caractérisation des changements de la matrice de la douleur ou du connectome dynamique de la douleur, il paraît nécessaire d'identifier et valider des biomarqueurs basés sur la neuroimagerie pour l'évaluation de la douleur. Cette nécessité est encore plus prononcée dans le cas de patients en état végétatif ou dans un état de conscience minimal où l'évaluation de la douleur est un défi en soi car plus de la majorité des patients végétatifs seraient capable de percevoir la douleur.

3.1 Etudes neurofonctionnelles ultrasonores précliniques

3.1.1 Etudes de neuroimagerie cérébrale utilisant l'ifUS

Contrairement à un modèle aigu de douleur articulaire inflammatoire (données non publiées) Rahal *et al.*, ont pu mettre en évidence dans un modèle de douleur chronique articulaire chez des rats arthritiques, des altérations de la connectivité fonctionnelle et de la dynamique des états cérébraux au niveau de réseaux spécifiques en utilisant l'ifUS [24]. Dans cette étude, des altérations de la connectivité entre l'hippocampe et le néocortex, mais aussi entre le cortex orbital latéral et le néocortex ont été observés chez des animaux arthritiques. De plus, les auteurs ont également observé une altération du réseau de mode par défaut (DMN) connue

pour être modifiée chez les patients arthritiques [25] et plus généralement en contexte de douleur qu'elle soit aiguë ou chronique. Enfin, l'étude du lien statistique des changements de connectivité et du comportement douloureux de ces animaux a révélé des liens entre les altérations de la connectivité et les aspects cognitif ou émotionnel de la douleur [24].

3.1.2 Etude de neuroimagerie de la moelle épinière utilisant l'ifUS

La corne dorsale de la moelle épinière constitue l'un des sites clés d'intégration des modalités nociceptives. Grâce à l'ifUS, Claron *et al.*, ont pu récemment définir les caractéristiques d'une réponse hémodynamique typique au niveau de la moelle épinière en contexte physiologique (Figure 3) et inflammatoire. Ils ont mis en évidence que cette réponse dépendait des fibres afférentes périphériques activées (i.e. fibres A β , A δ et C), via un mécanisme impliquant le récepteur glutamatergique de type NMDA ; enfin, ils ont mis à profit le large champ de vue de l'imagerie ifUS pour démontrer que ces réponses hémodynamiques suivaient la somatotopie d'entrée des fibres afférentes primaires dans la moelle lombaire [26].

3.1.2 Neuroimagerie des ganglions trigémínés utilisant l'ifUS

Autre organe clé impliqué dans la douleur orofaciale : les ganglions trigémínés (TG) contiennent les noyaux cellulaires des fibres nociceptives afférentes primaires ; principalement des fibres C (non-myélinisées) et des fibres peu myélinisée (A δ) qui donnent naissance à trois divisions nerveuses : ophtalmique (V1), maxillaire (V2) et mandibulaire (V3). De nombreux travaux suggèrent que le développement de la douleur orofaciale persistante serait due à des interactions neuro-immun, neuro-glial au sein de cette structure.

L'imagerie fonctionnelle des TG constitue un défi important du fait de leur petite taille et de leur localisation profonde. Nous avons récemment mis en évidence la possibilité d'imager par ifUS avec une grande résolution les TG et d'étudier la réponse hémodynamique fonctionnelle

évoquée par l'activation des nocicepteurs trigéminés en réponse à des stimuli nociceptifs chez le rat [27]. Pour la première fois chez le rongeur, nous avons mis en évidence des réponses hémodynamiques dans le TG en réponse à des stimulations cornéennes nociceptives ou allodyniques, mais également des stimulations mécaniques hyperalgiques des régions ophtalmique et périorbitaire (Figure 4). Nous avons démontré la présence d'une somatotopie fonctionnelle précise à l'intérieur du TG chez le rat [27].

De futures études utilisant l'ifUS permettront d'apporter de nouvelles réponses en contexte de douleurs orofaciales telles que la migraine ou les algies vasculaires de la face. D'autres travaux sont actuellement en cours au laboratoire pour utiliser cette approche afin de décortiquer les mécanismes hémodynamiques impliqués dans la migraine.

3.2 Perspectives d'études cliniques

Aucune étude clinique portant sur l'étude ou le suivi de la douleur n'a été publiée à ce jour.

Cette dernière partie propose les perspectives de telles études.

3.2.1 ifUS cérébrale chez l'enfant

Réalisée au travers de la fontanelle, comme réalisée précédemment par C. Demené, l'ifUS chez le jeune enfant permettra d'étudier les zones fonctionnellement impliquées dans la sensibilité mécanique et thermique non douloureuse. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus chez des enfants de différents âges prénataux permettra de préciser si les zones cérébrales activées et impliquées dans la transmission de l'information sensorielle varient au cours du développement cérébral.

L'ifUS pourrait également être utilisée pour mesurer le degré d'activation des différentes zones cérébrales constituant la « matrice de la douleur ». Une telle étude pourrait aisément être réalisée en imageant le cerveau de ces enfants prématurés au cours de gestes médicaux douloureux en réanimation néonatale. Puis, au repos (hors toucher douloureux ou non), la

fonctionnalité de ces aires cérébrales pourrait être étudiée par étude de la connectivité fonctionnelle, comme l'a réalisé récemment Baranger et al., [18]. Une telle étude permettrait de quantifier finement les altérations cérébrales induites par les procédures douloureuses en réanimation néonatale, comme l'ont suggéré certaines études [28].

3.2.2 ifUS cérébrale chez l'adulte

Il sera possible dans un avenir proche d'imager l'entièreté du cerveau de l'Homme adulte à travers le crâne. Cependant, la qualité des images qui seront obtenues ne permettra pas de réaliser des études fonctionnelles. En effet, seules les grosses artères pourront être visualisées.

En revanche, l'imagerie fonctionnelle ultrasonore est actuellement possible avec une très bonne résolution, dans le cerveau de l'homme adulte si elle est réalisée à travers la tempe. Du fait de la possibilité d'imager le cortex cingulaire et d'autres structures de la matrice d'aires du connectome de la douleur, une telle approche permettrait d'ouvrir un pan entier de neuroimagerie d'étude de la fonction et de la désorganisation fonctionnelle de réseaux extrêmement importants dans les pathologies douloureuses, comme le réseau de mode par défaut et le réseau de saillance. Ce dernier est localisé entre les cortex cingulaire antérieur insulaire et possède des connexions vers les structures limbiques et sous corticales participant à la sélection et à la hiérarchisation des informations perçues par l'organisme. Ceci permettrait d'étudier la dynamique du connectome de la douleur, qui est le sujet de nombreuses hypothèses actuellement [29].

Enfin, l'effet pharmacologique des antalgiques sur le système nerveux central a peu ou pas été étudié par la neuroimagerie. Une telle approche serait possible, permettant de révéler les zones cérébrales dans lesquelles les antalgiques ont une action privilégiée.

3.2.3 Imagerie spinale peropératoire

Enfin, l'imagerie ultrasonore pourrait être facilement utilisée chez l'Homme au cours de laminectomies prévues en vue de décompression, ou pour y introduire des dispositifs médicaux, comme des stimulateurs médullaires préconisés pour le traitement des douleurs neuropathiques résistantes aux traitements pharmacologiques. De telles études permettraient d'étudier la réponse hémodynamique induite par différentes fibres afférentes sensorielles périphériques, donnant un corrélat hémodynamique aux stimulations allodyniques ou hyperalgiques ressenties par le patient avant la chirurgie.

D'autre part, deux équipes ont mis en évidence l'existence d'une connectivité fonctionnelle au niveau de la moelle épinière chez l'Homme [30]. Aucune étude à ce jour n'a étudié son altération dans des conditions pathologiques. Toutefois, une étude clinique démontrant la possibilité d'utiliser l'ifUS pour l'imagerie fonctionnelle peropératoire de la moelle épinière est déjà actuellement en cours et devrait dans un avenir très proche démontrer l'intérêt de l'ifUS dans ce domaine. Cette approche permettrait d'ouvrir un champ complet d'études sur les altérations du connectome spinal chez ces patients douloureux chroniques.

Bibliographie

1. J. Bercoff, *et al.*, Ultrafast compound doppler imaging: Providing full blood flow characterization. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* (2011) <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1780>.
2. J. L. Foley, J. W. Little, S. Vaezy, Image-guided high-intensity focused ultrasound for conduction block of peripheral nerves. *Ann Biomed Eng* **35**, 109–119 (2007).
3. I. Pérez-Neri, A. González-Aguilar, H. Sandoval, C. Pineda, C. Ríos, Therapeutic Potential of Ultrasound Neuromodulation in Decreasing Neuropathic Pain: Clinical and Experimental Evidence. *CN* **19**, 334–348 (2021).
4. M. Tanter, M. Fink, Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **61**, 102–119 (2014).
5. T. Deffieux, C. Dmené, M. Tanter, Functional Ultrasound Imaging: A New Imaging Modality for Neuroscience. *Neuroscience* **474**, 110–121 (2021).
6. B. F. Osmanski, *et al.*, Functional ultrasound imaging reveals different odor-evoked patterns of vascular activity in the main olfactory bulb and the anterior piriform cortex. *NeuroImage* **95**, 176–184 (2014).
7. E. Mace E., *et al.*, Functional ultrasound imaging of the brain. *Nat Methods* **8**, 662–664 (2011).
8. B.-F. Osmanski, S. Pezet, A. Ricobaraza, Z. Lenkei, M. Tanter, Functional ultrasound imaging of intrinsic connectivity in the living rat brain with high spatiotemporal resolution. *Nature communications* **5**, 5023 (2014).
9. M. Gesnik, *et al.*, 3D functional ultrasound imaging of the cerebral visual system in rodents. *NeuroImage* **149**, 267–274 (2017).
10. C. Rabut, *et al.*, 4D functional ultrasound imaging of whole-brain activity in rodents. *Nat. Methods* **16**, 994–997 (2019).
11. K. Blaize, *et al.*, Functional ultrasound imaging of deep visual cortex in awake nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 201916787 (2020).
12. C. Bimbard, *et al.*, Multi-scale mapping along the auditory hierarchy using high-resolution functional UltraSound in the awake ferret. *eLife* **7**, e35028 (2018).

13. A. Bergel, T. Deffieux, C. Demené, M. Tanter, I. Cohen, Local hippocampal fast gamma rhythms precede brain-wide hyperemic patterns during spontaneous rodent REM sleep. *Nat Commun* **9**, 5364 (2018).
14. S. L. Norman, *et al.*, Single-trial decoding of movement intentions using functional ultrasound neuroimaging. *Neuron* **109**, 1554-1566.e4 (2021).
15. C. Demené, *et al.*, Ultrafast Doppler reveals the mapping of cerebral vascular resistivity in neonates. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **34**, 1009–1017 (2014).
16. C. Demené, J. Mairesse, J. Baranger, M. Tanter, O. Baud, Ultrafast Doppler for neonatal brain imaging. *Neuroimage* **185**, 851–856 (2019).
17. C. Demene, *et al.*, Functional ultrasound imaging of brain activity in human newborns. *Science Translational Medicine* **9** (2017).
18. J. Baranger, *et al.*, Bedside functional monitoring of the dynamic brain connectivity in human neonates. *Nat Commun* **12**, 1080 (2021).
19. M. Imbault, D. Chauvet, J.-L. Gennisson, L. Capelle, M. Tanter, Intraoperative Functional Ultrasound Imaging of Human Brain Activity. *Sci Rep* **7**, 7304 (2017).
20. S. Soloukey, *et al.*, Functional Ultrasound (fUS) During Awake Brain Surgery: The Clinical Potential of Intra-Operative Functional and Vascular Brain Mapping. *Front. Neurosci.* **13**, 1384 (2020).
21. T. Deffieux, C. Demene, M. Pernot, M. Tanter, Functional ultrasound neuroimaging: a review of the preclinical and clinical state of the art. *Current Opinion in Neurobiology* **50**, 128–135 (2018).
22. M. D. Fox, M. E. Raichle, Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* **8**, 700–711 (2007).
23. C. Rabut, *et al.*, Pharmaco-fUS: Quantification of pharmacologically-induced dynamic changes in brain perfusion and connectivity by functional ultrasound imaging in awake mice. *NeuroImage* **222**, 117231 (2020).
24. L. Rahal, *et al.*, Ultrafast ultrasound imaging pattern analysis reveals distinctive dynamic brain states and potent sub-network alterations in arthritic animals. *Scientific Reports* **10**, 1–17 (2020).

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
25. M. N. Baliki, P. Y. Geha, A. V. Apkarian, D. R. Chialvo, Beyond Feeling: Chronic Pain Hurts the Brain, Disrupting the Default-Mode Network Dynamics. *The Journal of Neuroscience* **28**, 1398–1403 (2008).
 26. J. Claron, *et al.*, Large-scale functional ultrasound imaging of the spinal cord reveals in-depth spatiotemporal responses of spinal nociceptive circuits in both normal and inflammatory states. *Pain* **162**, 1047–1059 (2021).
 27. A. Réaux-Le-Goazigo, *et al.*, Ultrasound localization microscopy and functional ultrasound imaging reveal atypical features of the trigeminal ganglion vasculature. *Commun Biol* **5**, 330 (2022).
 28. S. Brummelte, *et al.*, Procedural pain and brain development in premature newborns. *Annals of Neurology* **71**, 385–396 (2012).
 29. A. Kucyi, K. D. Davis, The dynamic pain connectome. *Trends in Neurosciences* **38**, 86–95 (2015).
 30. P. W. Stroman, *et al.*, The current state-of-the-art of spinal cord imaging: Methods. *NeuroImage* **84**, 1070–1081 (2014).

Table(s) & Figure(s) legends

Tableau 1 : Comparaison des propriétés des principaux outils utilisés en neuroimagerie fonctionnelle en préclinique et en clinique. N/A : non applicable ; s : seconde ; ms : milliseconde ; μm : micromètre ; mm : millimètre ; cm : centimètre.

Figure 1 : Fresque chronologique présentant certaines des applications majeures de l'imagerie ultrasonore hyperrapide dans le domaine des neurosciences.

Figure 2 : Résumé des approches récentes de neuroimagerie clinique par ultrasons. a) Imagerie Doppler transcrânienne conventionnelle. c) Sonde à ultrasons pour échographie neurofonctionnelle sur une fontanelle de nouveau-nés. d) Image Doppler ultra haute sensibilité acquis à travers la fontanelle. (e) Changements relatifs du VSC survenant après 500 s. (f) Cartographie 2D de l'hyperémie pendant et après la crise. (g) Sonde ultrasonique positionnée sur le cerveau lors d'une chirurgie du crâne ouvert. h) Profils temporels au cours d'une tâche motrice dans le cortex moteur (en haut) et zones environnantes (en bas). (i) Cartes de corrélation avec le schéma de stimulus (ligne rouge en h) représentent le cortex moteur impliqué [21].

Figure 3 : Imagerie fonctionnelle ultrasonore de la moelle épinière chez le rat anesthésié.

A : Schéma illustrant le positionnement de la sonde ultrasonore motorisée sur la moelle épinière à travers une laminectomie. En fonction de la rotation de la sonde, la moelle peut être imagée sur un plan transverse ou sagittal. B : L'imagerie de super-résolution a permis l'identification des grandes structures vasculaires et la visualisation du fin réseau présent dans la corne dorsale, invisible à l'imagerie ultrarapide. C-D : Exemples de cartes d'hyperémie fonctionnelle obtenues par l'application de stimulations nociceptives sur le territoire périphérique cutané Lombaire.

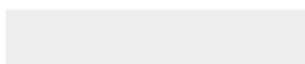
Figure 4 : Imagerie fonctionnelle du ganglion trigéminal chez le rat anesthésié. A : schéma illustrant la localisation des stimulations des territoires ophtalmique ou maxillaire stimulés à l'aide d'un poil de van Frey nociceptif. B-C : exemples de carte d'activation fonctionnelle chez le même animal, obtenues par stimulations des territoires ophtalmique (b) ou maxillaire (c). L'imagerie de super-résolution (d, e) montre que le TG a une vascularisation très particulière : très dense, contournée et avec des flux relativement rapides, en comparaison au cerveau.



[Click here to access/download](#)

Conflict of Interest

DCI_DPE_Douleur-REMPLI.pdf



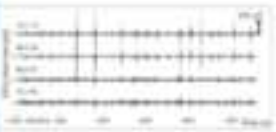

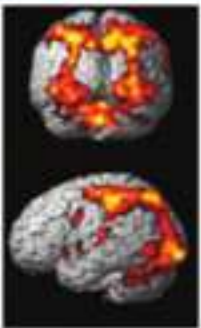
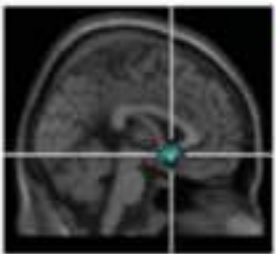
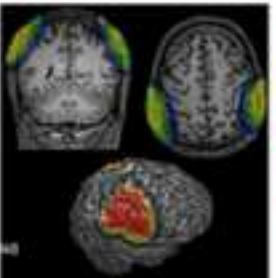
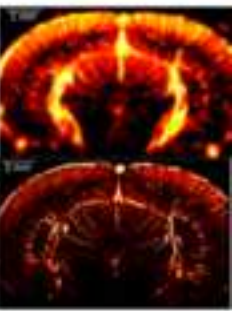
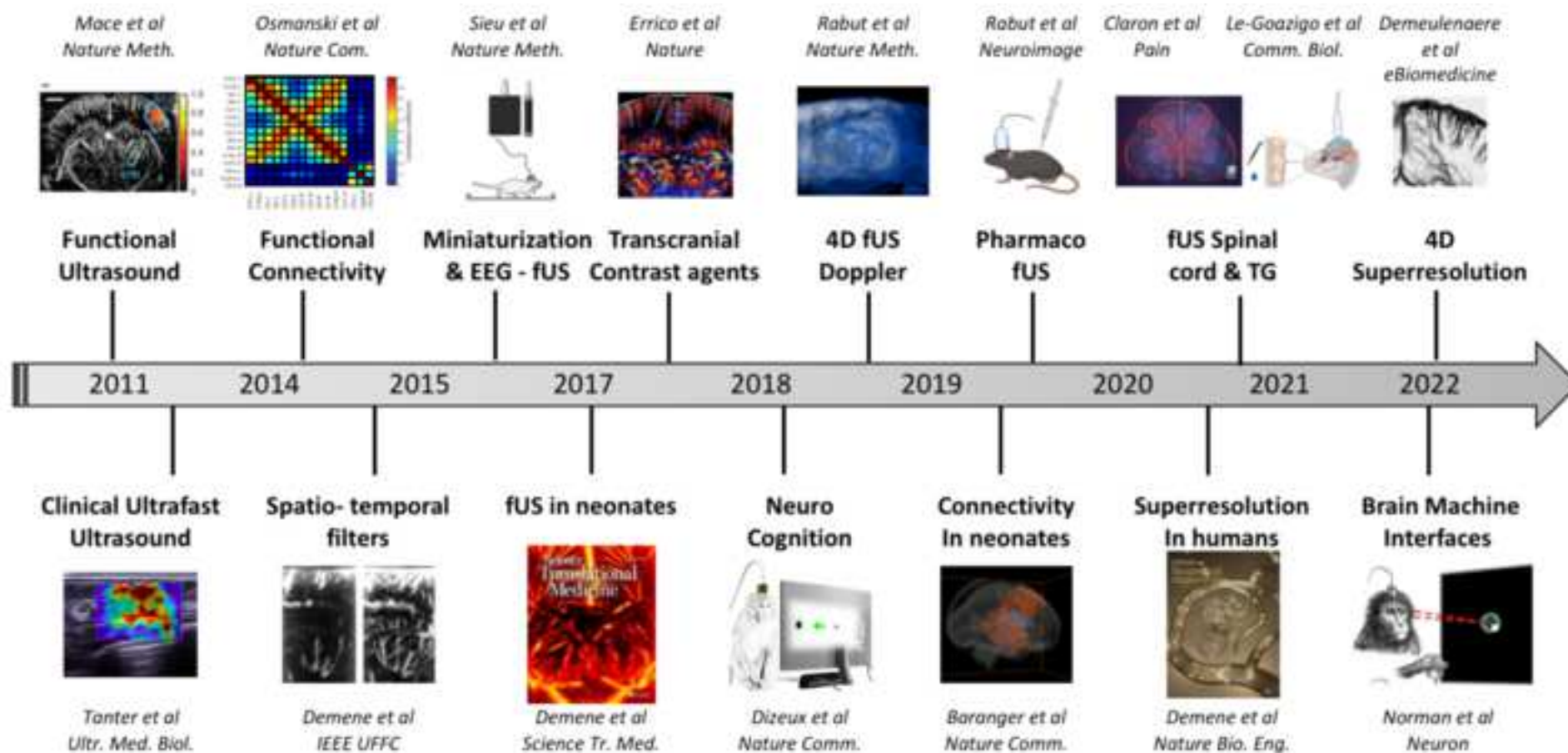
Outil de neuroimagerie fonctionnelle	EEG <i>Electroencéphalographie</i>	MEG <i>Magnétoencéphalographie</i>	IRMf <i>Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle</i>	TEP <i>Tomographie par émission de positons</i>	ISPIf <i>Imagerie spectroscopique proche infrarouge fonctionnelle</i>	ifUS <i>Imagerie fonctionnelle ultrasonore</i>
Illustration du signal						
Mesure de l'activité neuronale	Directe	Directe	Indirecte	Indirecte	Indirecte	Indirecte
Paramètre mesuré	Champ électrique	Champ électromagnétique	Signal BOLD* Volume sanguin cérébral AVEC agent de contraste	Photons γ	Absorption de la lumière entre l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine	Volume sanguin cérébral SANS agent de contraste
Invasif	NON (Homme) OUI (Animal éveillé)	NON	NON	NON, mais nécessite l'administration d'un marqueur radioactif	NON	NON chez la souris et le nouveau-né mais OUI pour d'autres espèces
Résolution spatiale	Très faible	cm	300-400 μ m	Quelques mm	cm	100 μ m
Résolution temporelle	< 1 ms	1 ms	1 à 3 s	10 s à 1 min	> 10 ms	0.2 - 0.4 s
Visualisation	N/A	N/A	Ensemble du volume	Ensemble du volume	Couches corticales	Tranche unique ou volumique
Portabilité	OUI	NON Peut toutefois être envisagée si environnement blindé	NON	NON	OUI	OUI
Application	Clinique	Clinique	Préclinique & Clinique	Préclinique & Clinique	Clinique	Préclinique et Clinique sous certaines conditions
Utilisable chez l'animal éveillé	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI
Prix	Faible	Elevé	Elevé	Elevé	Faible	Faible

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;Figure 1.png](#)



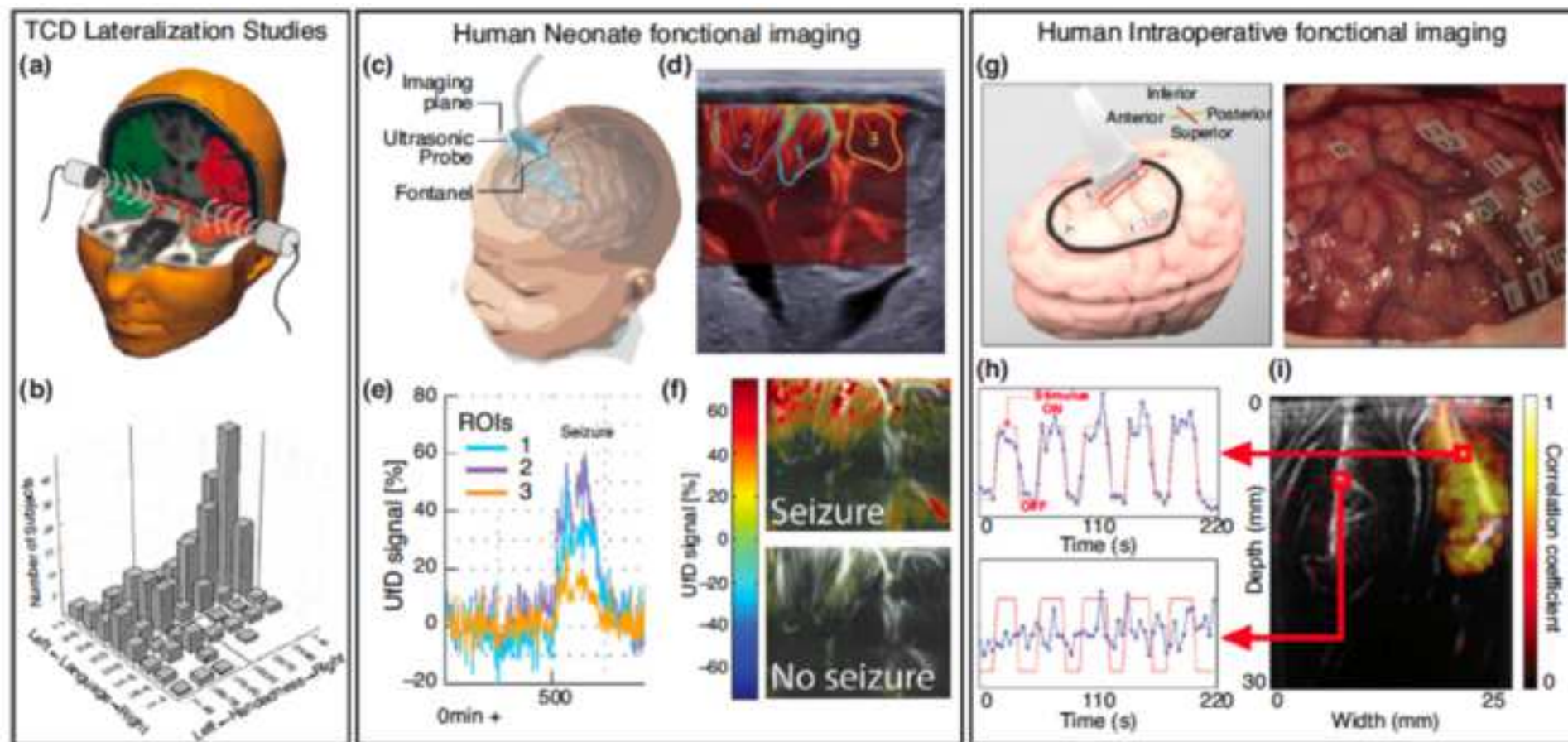
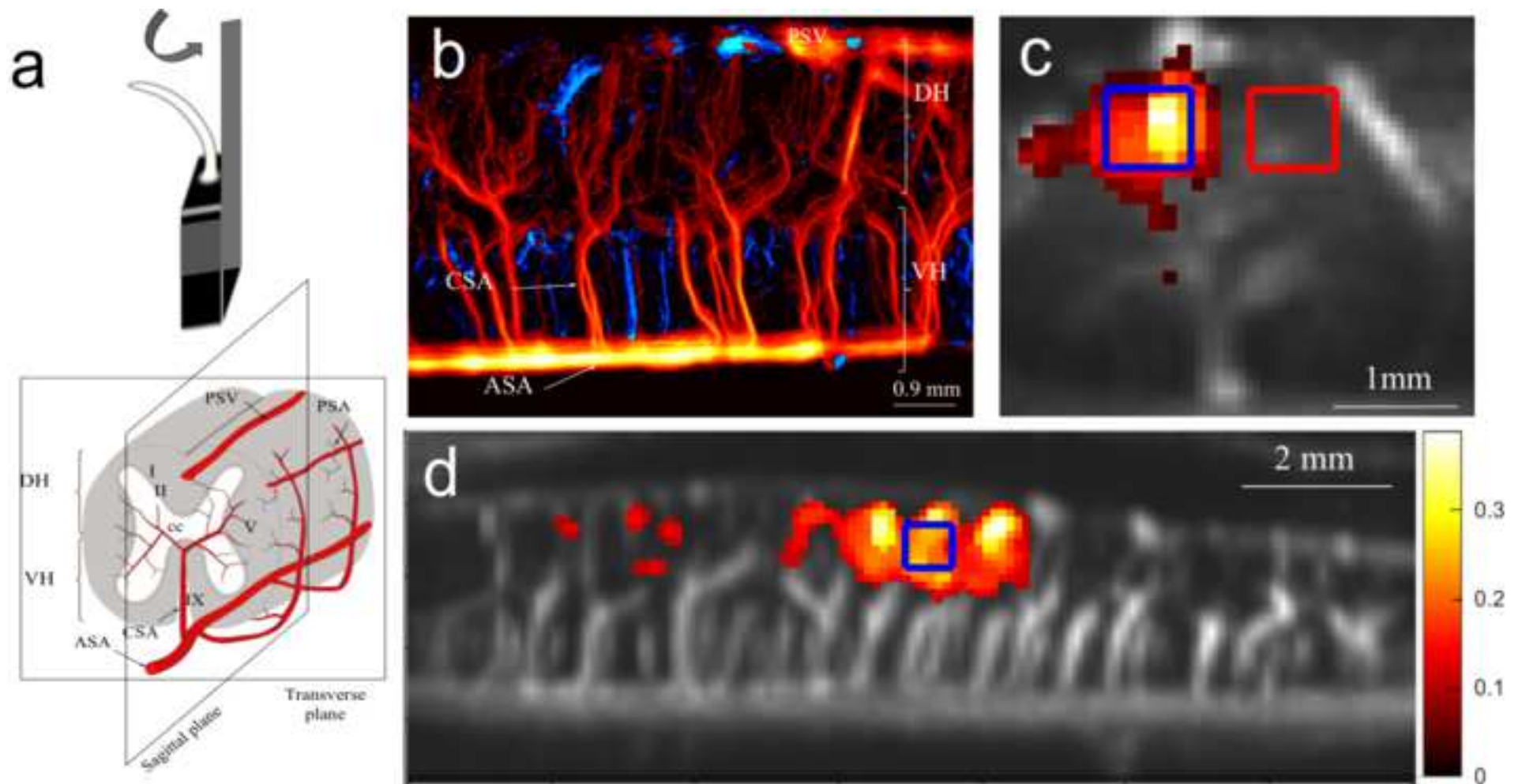
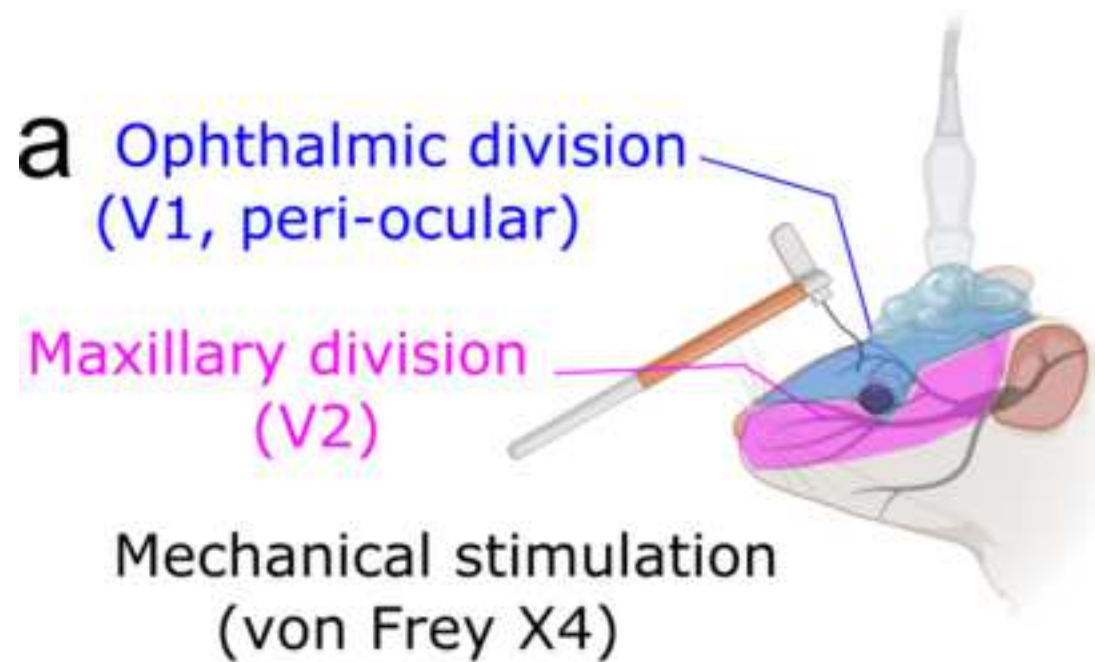
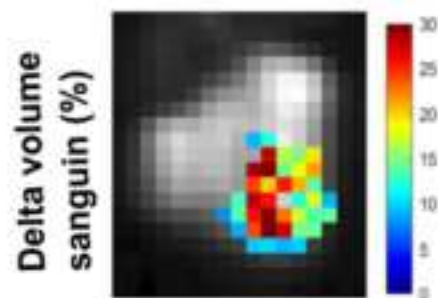
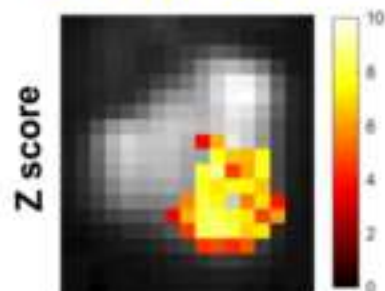


Figure 3





b Ophthalmic



c Maxillary

