

Évaluation de la connectivité cerveau–moelle épinière par IRMf combinée au cours du vieillissement normal et pathologique : vers de nouveaux biomarqueurs de la neurodégénérescence motrice

*Co-supervision : V. Marchand-Pauvert (PhD, Neurosciences), I. Ben Doudou Mhiri (PhD, Informatique automatique/traitement de signal) et G. Querin (MD, PhD, Neurologue)
Laboratoire d’Imagerie Biomédicale (SU) – AP-HP (CHU Pitié-Salpêtrière)*

Contexte et état de l’art

La compréhension des interactions fonctionnelles entre le cerveau et la moelle épinière demeure un défi majeur en neurosciences humaines. Historiquement, ces interactions ont été principalement étudiées par des méthodes électrophysiologiques non invasives (**expertise de Véronique Marchand-Pauvert**). Cependant, les progrès récents de l’imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) de la moelle épinière, notamment lorsqu’elle est combinée à l’IRMf cérébrale, ont ouvert une voie entièrement nouvelle pour explorer l’axe cerveau–moelle in vivo chez l’humain (Landelle et al. 2021).

Malgré ces avancées, l’imagerie fonctionnelle de la moelle reste techniquement complexe en raison de sa petite taille, des inhomogénéités de champ magnétique et des artefacts cardio-respiratoires. Un consortium international associant le Laboratoire d’Imagerie Biomédicale (LIB) de Sorbonne Université et Neuro de McGill University (Montréal) a développé des protocoles d’acquisition et d’analyse originaux permettant une mesure fiable et simultanée de l’activité cérébrale et médullaire. Ces travaux pionniers ont démontré, pour la première fois, l’existence de réseaux sensorimoteurs unifiés s’étendant du cortex à la moelle, aussi bien lors de tâches motrices que lors de l’état de repos, et respectant les principes anatomiques classiques (latéralisation, séparation sensorielle/motrice).

Cette approche intégrée a notamment permis de mettre en évidence une plasticité intrinsèque au niveau spinal indépendante des variations corticales lors de l’apprentissage moteur, ainsi qu’une forte corrélation fonctionnelle spontanée entre régions cérébrales et segments médullaires au repos. Ces résultats constituent un changement de paradigme en considérant l’axe cerveau–moelle comme un réseau fonctionnel continu plutôt que comme deux entités étudiées séparément (Landelle et al. 2024 ; Kinani et al. 2023 ; Vahdat et al. 2020, 2015 ; Khatibi et al. 2022).

Enjeux cliniques : maladies neurodégénératives et lésions acquises

Le projet s’inscrit dans un contexte clinique majeur, ciblant une pathologie affectant spécifiquement l’axe cerveau–moelle : la sclérose latérale amyotrophique (SLA ; **expertise de Giorgia Querin**). La dégénérescence progressive des neurones moteurs corticaux et spinaux entraîne une perte rapide de la motricité volontaire. Le décès survient majoritairement dans les 2 à 5 ans qui suivent les premiers symptômes ; le plus souvent par insuffisance respiratoire. Le diagnostic précoce reste difficile (12 à 18 mois), en raison de l’atteinte neuromusculaire qui souvent masque les atteintes centrales initiales et la grande hétérogénéité des phénotypes cliniques qui rendent aussi difficile le pronostic (forme lente vs rapide, avec troubles cognitifs associés ou non). Des données convergentes suggèrent une propagation corticofugale de la pathologie, accompagnée d’un déséquilibre excitation/inhibition au niveau spinal (Scekic-Zahirovic et al. 2021 ; Higashihara et al. 2024). Par ailleurs, des altérations sensorielles précoces ont également été rapportées, soulignant le caractère multisystémique de la maladie (Kleinerova et al. 2025 ; Sangari et al. 2018, 2016 ; Iglesias et al. 2015). L’IRM multimodale cerveau–moelle offre une opportunité unique d’explorer simultanément les voies descendantes motrices et ascendantes sensorielles afin de mieux comprendre les mécanismes de propagation et d’identifier des marqueurs précoces de neurodégénérescence.

Objectifs scientifiques

L’objectif général est de caractériser la connectivité fonctionnelle le long de l’axe cerveau–moelle chez le sujet sain et dans la SLA, afin d’identifier des signatures neuronales spécifiques du vieillissement normal et de la neurodégénérescence.

Plus spécifiquement, le projet vise à :

- Définir les trajectoires normales de la connectivité cerveau–moelle au cours du vieillissement.
- Caractériser les altérations de ces réseaux dans la SLA, incluant des porteurs présymptomatiques de mutations génétiques.

- Modéliser l'évolution de ces perturbations au cours de la maladie et identifier des biomarqueurs fonctionnels prédictifs.

Approche méthodologique innovante

Le projet repose sur l'IRMf simultanée du cerveau et de la moelle épinière au repos, complétée par de l'IRM structurelle et de diffusion. Les signaux sont extraits de régions d'intérêt cérébrales et spinales pour construire des matrices de connectivité unifiées représentant l'ensemble du réseau cérébrospinal.

Outre les méthodes développées par l'équipe Canadienne sur les sujets sains pour étudier la connectivité fonctionnelle en IRMf (basées sur des analyses de corrélation), une originalité majeure du projet de thèse réside dans l'utilisation de modèles d'apprentissage profond fondés sur les graphes (Graph Neural Networks ; Bessadok et al.2022) ; la thèse sera en effet co-encadrée par **Islem Ben Doudou Mhiri** (Mhiri et al. 2021), experte en IA appliquée à l'analyse de la connectivité fonctionnelle (MCF Section 61, UFR Ingénierie de Sorbonne Université, rattachée à l'équipe NCP du LIB). Ces approches permettent de représenter le système nerveux central comme un réseau dynamique, où les nœuds correspondent aux régions cérébrales ou segments médullaires et les arêtes à leurs interactions fonctionnelles. Contrairement aux méthodes linéaires classiques, ces modèles capturent les relations non linéaires complexes et l'organisation distribuée des réseaux.

Dans le cadre du projet de thèse, ces outils seront appliqués longitudinalement à une cohorte comprenant sujets sains, des patients atteints de SLA et des porteurs présymptomatiques, afin d'identifier des signatures de connectivité discriminantes entre vieillissement normal et vieillissement pathologique.

Ainsi, l'analyse des trajectoires normales de la connectivité cerveau-moelle au cours du vieillissement, ainsi que la caractérisation des altérations dans la SLA, reposera sur l'utilisation de GNN adaptées à chaque étape du projet. Dans un premier temps, des Graph Convolutional Networks (GCN) seront employés afin d'extraire des représentations latentes des graphes cérébraux et médullaires, et de modéliser l'évolution normative des réseaux au cours de la vie. Ces modèles permettront d'identifier les trajectoires de déclin ou de réorganisation des réseaux sensorimoteurs et intégratifs, constituant ainsi un cadre de référence pour l'analyse pathologique.

Dans un second temps, les déviations spécifiques à la SLA seront étudiées en comparant les graphes individuels aux représentations normatives apprises. L'analyse portera à la fois sur les modifications globales de topologie et sur les perturbations locales. Pour le suivi longitudinal et la modélisation de la progression de la maladie, des architectures spatio-temporelles combinant GNN et modèles récurrents sur graphes, telles que les Graph-LSTM (Kang et al. 2022), seront mises en œuvre afin de capturer simultanément la structure topologique du réseau cérébrospinal et ses variations temporelles à travers des acquisitions répétées. Ces modèles permettront d'apprendre des trajectoires dynamiques de connectivité et d'identifier des signatures précoces et prédictives du vieillissement pathologique.

Enfin, des techniques d'intelligence artificielle explicable adaptées aux graphes (Shon et al. 2025), incluant mécanismes d'attention, cartes de saillance et analyses d'importance des arêtes, permettront de localiser les voies cerveau-moelle les plus discriminantes pour la prédiction clinique. Cette approche garantit non seulement la performance des modèles, mais également leur interprétabilité, condition essentielle pour l'identification de biomarqueurs robustes et leur transfert vers la pratique clinique.

L'électrophysiologie, et plus particulièrement la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), permettra de confronter les données en IRMf avec des mesures validées de la connectivité corticospinale à partir de l'étude des courbes de recrutement des potentiels évoqués moteurs (PEM) induits dans l'électromyogramme (EMG ; **expertise de V. Marchand-Pauvert**). Par ailleurs, nous évaluerons l'état micro-structurel du faisceau corticospinal à partir des métriques d'IRM de diffusion (diffusion radiale, axiale et moyenne, fraction d'anisotropie ; **expertise de G. Querin**). Le doctorant ne sera pas directement impliqué dans l'analyse des données électrophysiologiques et d'IRM de diffusion. Il aura néanmoins accès à ces données pour les confronter à ses résultats en IRMf et développer des modèles statistiques.

Faisabilité

Les cohortes sur lesquelles reposent le projet de thèse sont constituées : 80 sujets sains âgés de 20 à 80 ans ont été investigués par l'équipe Canadienne et les données sur les patients (40) et les apparentés (40) ont été acquises par l'équipe Parisienne ; l'équipe Parisienne a également investigués 40 sujets

sains, complétant la cohorte Canadienne et permettant la normalisation des données entre les 2 sites. La constitution de ces cohortes a été financée par un contrat européen (JPND 2019) et un accord de consortium a été signé autorisant le partage des données entre les partenaires. Le projet a reçu un complément de financement de l'ARSLA, en cours.

Retombées attendues

Sur le plan scientifique, le projet fournira une cartographie sans précédent des réseaux fonctionnels cerveau-moelle et de leur altération dans la neurodégénérescence. Il produira également des outils open-source pour le traitement de l'IRMf combinée.

Sur le plan clinique, l'identification de biomarqueurs fonctionnels précoces pourrait améliorer le diagnostic, la stratification des patients et l'évaluation des traitements, en particulier dans la SLA où les options thérapeutiques restent limitées. Plus largement, cette approche réseau ouvre la voie à une médecine personnalisée fondée sur la dynamique globale du système nerveux central plutôt que sur des lésions locales.

En considérant le cerveau et la moelle épinière comme un système fonctionnel intégré et en combinant neuroimagerie avancée et intelligence artificielle, ce projet ambitionne de transformer notre compréhension des maladies motrices. Il établit un cadre méthodologique inédit pour étudier la neurodégénérescence comme une pathologie des réseaux distribués, avec un fort potentiel translationnel vers la pratique clinique : les données seront en effet utilisées pour agrémenter les modèles de jumeaux numériques (The Virtual Brain Project), projet pour lequel le LIB a obtenu un financement (collaboration avec l'Institut des Neurosciences de Systèmes de Marseille).

Bibliographie

- Landelle C, Lungu O, Vahdat S, Kavounoudias A, Marchand-Pauvert V, De Leener B, Doyon J. Investigating the human spinal sensorimotor pathways through functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2021 Dec 15;245:118684. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118684.
- Landelle C, Kinany N, De Leener B, Murphy ND, Lungu O, Marchand-Pauvert V, Van De Ville D, Doyon J. Cerebro-spinal somatotopic organization uncovered through functional connectivity mapping. *Imaging Neurosci (Camb)*. 2024 Sep 5;2:imag-2-00284. doi: 10.1162/imag_a_00284.
- Kinany N, Khatibi A, Lungu O, Finsterbusch J, Büchel C, Marchand-Pauvert V, Van De Ville D, Vahdat S, Doyon J. Decoding cerebro-spinal signatures of human behavior: Application to motor sequence learning. *Neuroimage*. 2023 Jul 15;275:120174. doi: 10.1016/j.neuroimage.2023.120174.
- Vahdat S, Khatibi A, Lungu O, Finsterbusch J, Büchel C, Cohen-Adad J, Marchand-Pauvert V, Doyon J. Resting-state brain and spinal cord networks in humans are functionally integrated. *PLoS Biol*. 2020 Jul 2;18(7):e3000789. doi: 10.1371/journal.pbio.3000789.
- Vahdat S, Lungu O, Cohen-Adad J, Marchand-Pauvert V, Benali H, Doyon J. Simultaneous Brain-Cervical Cord fMRI Reveals Intrinsic Spinal Cord Plasticity during Motor Sequence Learning. *PLoS Biol*. 2015 Jun 30;13(6):e1002186. doi: 10.1371/journal.pbio.1002186.
- Khatibi A, Vahdat S, Lungu O, Finsterbusch J, Büchel C, Cohen-Adad J, Marchand-Pauvert V, Doyon J. Brain-spinal cord interaction in long-term motor sequence learning in human: An fMRI study. *Neuroimage*. 2022 Jun;253:119111. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119111.
- Seckic-Zahirovic J, Fischer M, Stuart-Lopez G, Burg T, Gilet J, Dirrig-Grosch S, Marques C, Birling MC, Kessler P, Rouaux C. Evidence that corticofugal propagation of ALS pathology is not mediated by prion-like mechanism. *Prog Neurobiol*. 2021 May;200:101972. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101972.
- Higashihara M, Pavey N, Menon P, van den Bos M, Shibuya K, Kuwabara S, Kiernan MC, Koinuma M, Vucic S. Reduction in short interval intracortical inhibition from the early stage reflects the pathophysiology in amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis study. *Eur J Neurol*. 2024 Jul;31(7):e16281. doi: 10.1111/ene.16281.
- Kleinerova J, Chipika RH, Tan EL, Yunusova Y, Marchand-Pauvert V, Kassubek J, Pradat PF, Bede P. Sensory Dysfunction in ALS and Other Motor Neuron Diseases: Clinical Relevance, Histopathology, Neurophysiology, and Insights from Neuroimaging. *Biomedicines*. 2025 Feb 22;13(3):559. doi: 10.3390/biomedicines13030559.
- Sangari S, Giron A, Marrelec G, Pradat PF, Marchand-Pauvert V. Abnormal cortical brain integration of somatosensory afferents in ALS. *Clin Neurophysiol*. 2018 Apr;129(4):874-884. doi: 10.1016/j.clinph.2017.12.008.
- Sangari S, Iglesias C, El Mendili MM, Benali H, Pradat PF, Marchand-Pauvert V. Impairment of sensory-motor integration at spinal level in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2016 Apr;127(4):1968-77. doi:10.1016/j.clinph.2016.01.014.
- Bessadok A, Mahjoub MA, Rekik I. Graph Neural Networks in Network Neuroscience. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2023 May;45(5):5833-5848. doi: 10.1109/TPAMI.2022.3209686.
- Mhiri I, Nebli A, Mahjoub MA, Rekik I. Non-isomorphic Inter-modality Graph Alignment and Synthesis for Holistic Brain Mapping. In: Feragen, A., Sommer, S., Schnabel, J., Nielsen, M. (eds) *Information Processing in Medical Imaging*. IPMI 2021. Lecture Notes in Computer Science, vol 12729. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-78191-0_16.
- Kang S, Kim S, Seong J. Prediction of network-based neurodegeneration using deep graph recurrent neural network. *Alzheimer's Dementia* 2022;18(5), e065149. doi: 10.1002/alz.065149.
- Shon Y, Kang E, Heo DW, Suk HI. Explainable Normative Modeling for Brain Disorder Identification in Resting-State fMRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2025; doi: 10.1109/TMI.2025.3631105.